

# **Diplomarbeit**

## **Assoziation von antinukleären Antikörpern (ANA) und schweren Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf Eine retrospektive Studie**

eingereicht von

**Doris Renate Ina Spörk**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Doctor medicinae universae - Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an

**der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Dr. med. univ. Karoline Mayer-Pickel**

und

**Dr. med. univ. Christina Stern**

Frohnleiten, am 20.03.2018

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Frohnleiten, am 20.03.2018

Doris Renate Ina Spörk eh.

## Danksagung

Zuallererst möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen beiden Kindern Jan und Sarah bedanken. Es war sicherlich in den letzten Jahren nicht immer einfach für Euch damit zu leben, dass ich sehr viel Zeit für mein Studium investieren musste. Letztendlich war es nur durch Eure Rücksichtnahme und Selbstständigkeit in vielen Belangen möglich, dass ich meinen Traum, Ärztin zu werden, noch verwirklichen konnte. Ich möchte Euch aus meinen gesammelten Erfahrungen gerne folgende Gedanken mit auf den Weg geben: „Hört nie auf zu träumen, bleibt flexibel in Eurem Denken und Handeln, wagt auch einmal den Sprung in ein neues Abenteuer und hört bei den wichtigen Entscheidungen in Eurem Leben auf Euer Herz und Eure Intuition“.

Ich bin unendlich stolz auf Euch und sehr dankbar, Eure Mutter sein zu dürfen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern. Seit meiner Entscheidung, Medizin zu studieren, habt Ihr mich in all Euren Möglichkeiten während des Studiums unterstützt. Ich danke Euch von ganzem Herzen für Eure Gebete vor den Prüfungen, die Unterstützung bei der Kinderbetreuung, im Haushalt und für die finanzielle Hilfe.

Abschließend möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen beiden Betreuerinnen der Diplomarbeit, Frau Dr. med. univ. Karoline Mayer-Pickel und Frau Dr. med. univ. Christina Stern, bedanken. Vielen Dank für die fachlich fundierte, stets freundliche und verständnisvolle Unterstützung beim Verfassen der Diplomarbeit.

# Inhaltsverzeichnis

I.	ZUSAMMENFASSUNG .....	VI
II.	ABSTRACT.....	VIII
III.	ABKÜRZUNGEN .....	X
IV.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....	XIII
V.	TABELLENVERZEICHNIS .....	XV
1.	EINLEITUNG.....	1
1.1.	Allgemeines über antinukleäre Antikörper (ANA):.....	1
1.1.1.	Autoantikörper/antinukleäre Antikörper:.....	1
1.1.2.	ANA-Screening/ANA-Titerbestimmung:.....	2
1.1.3.	Immunfluoreszenzmuster:.....	5
1.2.	Forschungsfrage/Ziel der Studie:.....	7
1.3.	Immunsystem in der Schwangerschaft: .....	8
1.4.	Pathophysiologische Überlegungen zu ANA: .....	8
1.5.	Untersuchte Schwangerschaftskomplikationen: .....	10
1.5.1.	Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft:.....	10
1.5.2.	Aborte/habituelle Aborte/intrauteriner Fruchttod (IUFT): .....	13
1.5.3.	„small for gestational age“ (SGA)/intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR):.....	15
1.6.	Präeklampsie-Screening/Doppler-Sonographie-Untersuchung:.....	16
1.6.1.	Präeklampsie-Screening: .....	16
1.6.2.	Doppler-Sonographie-Untersuchung:.....	17
1.7.	Prophylaktisch medikamentöse Therapie:.....	19
1.7.1.	Thrombo-ASS:.....	19
1.7.2.	Niedermolekulares Heparin (NMH)/Lovenox:.....	20
2.	MATERIAL UND METHODEN .....	21

2.1.	Studiendesign:.....	21
2.2.	Patientinnenkollektiv:.....	21
2.2.1.	Einschlusskriterien:.....	21
2.2.2.	Ausschlusskriterien:.....	22
2.3.	Datenerhebung:.....	22
2.3.1.	Daten der Mutter: .....	22
2.3.2.	Daten des Kindes: .....	23
2.4.	Statistische Auswertung:.....	23
3.	ERGEBNISSE.....	24
3.1.	ANA-Titer-Werte:.....	24
3.2.	Immunfluoreszenzmuster: .....	25
3.3.	Alter/Body-Mass-Index (BMI)/Blutdruck (RR):.....	26
3.4.	Nikotinabusus:.....	27
3.5.	Präeklampsie-Screening: .....	28
3.6.	Doppler-Sonographie der Aa. uterinae: .....	28
3.7.	Gravidität/Parität: .....	29
3.8.	Maternale Erkrankungen präexistent/schwangerschaftsinduziert: .....	31
3.9.	Präeklampsie-Fälle innerhalb der Studiengruppen: .....	33
3.10.	Aborte/habituelle Aborte innerhalb der Studiengruppen: .....	34
3.11.	Vergleich: Abort/PE/Frühgeburtlichkeit/IUFT in letzter Schwangerschaft: .....	37
3.12.	Geburtsmodus: .....	38
3.13.	Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt: .....	40
3.14.	SGA/IUGR:.....	40
3.15.	Asphyxie:.....	42

3.16.	Medikation: .....	42
4.	DISKUSSION .....	45
4.1.	... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Präeklampsie sowie SGA/IUGR: .....	45
4.2.	... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Aborten/habituellen Aborten: .....	48
4.3.	... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Hashimoto-Thyreoiditis: .....	50
4.4.	... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Thrombophilie: .....	52
4.5.	Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse: .....	53
4.6.	Rückschlüsse aus den Studienergebnissen: .....	54
VI.	LITERATURVERZEICHNIS .....	56

# I. Zusammenfassung

## Einleitung:

Antinukleäre Antikörper (ANA) sind Autoantikörper, die gegen Antigene des Zellkerns gerichtet und ein wichtiges Diagnosekriterium u. a. für Autoimmunerkrankungen sind. Es gibt Vermutungen, dass bei ANA-positiven, bisher symptomlosen Frauen eine Schwangerschaft, mit all ihren immunmodulierenden Prozessen, ein eventueller Trigger für die Erstmanifestation von Pathologien sein könnte. Ziel dieser Studie war es, aufgrund der erhobenen Daten zu evaluieren, ob einerseits aufgrund des Vorhandenseins erhöhter ANA-Titer ( $\geq 1:80$ ) und andererseits aufgrund der Höhe von ANA-Titer-Werten bei schwangeren Frauen, eine Assoziation mit vermehrten schweren Schwangerschaftskomplikationen ableitbar ist.

## Methoden:

An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz wurden die Daten von 98 ANA-positiven Frauen retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Folgende Parameter wurden u. a. erhoben: Präeklampsie (PE)/HELLP-Syndrom, Aborte, habituelle Aborte, präexistente Erkrankungen und „small-for-gestational-age“ (SGA)/intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR). Das Patientinnenkollektiv wurde in zwei Studiengruppen (St.gr. I – ANA Titer 1:80, n = 49 und St.gr. II – ANA Titer 1: $\geq 160$ , n = 49) aufgeteilt und die Ergebnisse der einzelnen Studiengruppen miteinander verglichen.

## Resultate:

Es war eine eindeutige Assoziation von ANA-Positivität bei schwangeren Frauen mit dem vermehrten Auftreten von PE/HELLP-Syndrom, Aborten und habituellen Aborten, jedoch nicht von IUGR erkennbar. Der Prozentsatz von Frauen, die jemals von PE/HELLP-Syndrom betroffen waren, betrug 41,8 % (St.gr. I versus II: n = 19 versus 22), der Prozentsatz von Frauen, die zumindest schon einmal einen Abort hatten, betrug 42,9 % (Stud.gr. I und II: n = je 21) und von Frauen mit habituellen Aborten 20,4 % (St.gr. I versus II: n = 11 versus 9). Eine signifikante Assoziation mit höheren ANA-Titer-Werten konnte bei Hashimoto-Thyreoiditis

( $p = 0,043$ ) aus den Daten abgeleitet werden. Auffällig war außerdem die hohe Anzahl an präexistenten Thrombophilie-Erkrankungen ( $n = 25$ ). Die prophylaktisch medikamentöse Behandlung mit Thrombo-ASS und/oder niedermolekularem Heparin (NMH) scheint die Anzahl an schweren Schwangerschaftskomplikationen in der letzten untersuchten Schwangerschaft deutlich reduziert zu haben (PE/HELLP-Syndrom:  $n = 12$ , Aborte:  $n = 14$ ).

#### Schlussfolgerungen:

ANA-Positivität bei schwangeren Frauen scheint ein Risikofaktor für die Entstehung von schweren Schwangerschaftskomplikationen, insbesondere PE/HELLP-Syndrom, Aborten und habituellen Aborten, zu sein. Es ist daher anzuraten, von Komplikationen betroffene Frauen auf das Vorhandensein von ANA zu testen, um eine eventuelle rheumatische oder immunologische Erkrankung frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln. Eine weitere Studie, in der man die erhobenen Daten mit dem Schwangerschafts-Outcome einer Kontrollgruppe von ANA-negativen Frauen vergleicht, wäre ratsam.

## II. Abstract

### Introduction/Aim:

Antinuclear antibodies (ANA) are autoantibodies directed against cell nuclear antigens and constitute an important diagnosis criterion especially for autoimmune diseases. There have been suggestions that pregnancy with all of its immune modulation processes could trigger an autoimmune first manifestation in previously asymptomatic women positive for ANA. The aim of this study was to evaluate whether an association between increased severe pregnancy complications and, on one hand, the existence of elevated ANA titers ( $\geq 1:80$ ), and on the other hand, the level of ANA titer values can be found.

### Methods:

Data from 98 patients with positive ANA were retrospectively collected and evaluated at the Gynecological University Hospital of the Medical University of Graz. The following parameters were chosen amongst others: Preeclampsia (PE)/HELLP-Syndrome, miscarriage, recurrent miscarriages, pre-existing conditions and “small for gestational age” (SGA)/fetal growth restriction (FGR). The collective of patients was divided into two study groups (st.gr. I – ANA titer 1:80, n=49, and st.gr. II – ANA titer 1: $\geq 160$ , n=49), and the results of the single groups were compared.

### Results:

There was an explicit association between ANA positive pregnant women and the increased occurrence of PE/HELLP-Syndrome as well as miscarriage and recurrent miscarriages, but not for FGR within the study group. The percentage of women who suffered once with PE/HELLP-Syndrome was 41,8 % (stud.gr. I versus II: n = 19 versus 22). The percentage of women who had at least one miscarriage was 42,9 % (stud.gr. I and II: n = each 21). And the percentage of women who suffered from recurrent miscarriages was 20,4 % (stud.gr. I versus II: n = 11 versus 9). A significant association with high levels of ANA titer could be derived from the results with Hashimoto thyroiditis ( $p = 0,043$ ). Furthermore, the high amount of preexistent thrombophilic diseases was noticeable (n = 25). The

prophylactic drug treatment with Thrombo-ASS and/or Low-Molecular-Weight-Heparin (LMWH) seems to clearly reduce the number of severe pregnancy complications (in the last analyzed pregnancy: PE/HELLP-Syndrome: n=12, miscarriages: n=14).

Conclusions:

The positive ANA detection in pregnant women appears to be a risk factor for the occurrence of pregnancy complications, especially for PE/HELLP-Syndrome, miscarriage and recurrent miscarriages. It is, therefore, recommended to test patients with history of complications for ANA, in order to early detect a possible rheumatic or immunologic disease and to treat it accordingly. It would be advisable to carry out another study comparing the collected data with a control group of ANA-negative women`s pregnancy outcome.

### III. Abkürzungen

ANA	antinukleäre Antikörper
PE	Präeklampsie
HELLP	Haemolysis, Elevated Liver enzyme levels, Low Platelet count
SGA	small for gestational age
IUGR	intrauterine Wachstumsretardierung
St.gr.	Studiengruppe
n	Anzahl
FGR	fetal growth restriction
IUFT	intrauteriner Fruchttod
BMI	Body-Mass-Index
Aa.	Arteriae
A.	Arteria
GDM	Gestations-Diabetes-Mellitus
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
HT	Hypertonie
NMH	niedermolekulares Heparin
ASS	Acetylsalicylsäure
AAK	Autoantikörper
AK	Antikörper
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene
dsDNA	double-stranded DNA
ssDNA	single-stranded DNA
RNA	Ribonukleinsäure
CREST	Calcinosis cutis-Raynaud phenomenon- Esophageal dysmotility-Sclerodactyly- Teleangiectasia
EASI	European Autoimmunity Standardisation Initiative
SLE	Systemischer Lupus erythematodes

LE	medikamenteninduzierter Lupus erythematoses
UCTD	Undifferentiated Connective Tissue Disease
IFT	Immunfluoreszenztechnik
HEp-2-Zelle	humane Epithelzelle der Linie 2
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
RNP	Ribonukleoproteine
SS-A	Sjögren-Syndrom, Antigene A
SS-B	Sjögren-Syndrom, Antigene B
PM-Scl	Polymyositis, Progressive Systemsklerose
Sm	Smith
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
SjS	Sjögren-Syndrom
AV-Block	atrioventrikulärer Block
APS	Antiphospholipid-Syndrom
Th1	Subgruppe der T-Helferzellen
Th2	Subgruppe der T-Helferzellen
IL	Interleukin
HLA-G	Human-leukocyte-antigen-G
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie
SSW	Schwangerschaftswoche
APA	Anti-Phospholipid-Antikörper
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
IVF	in-vitro Fertilisation
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PLGF	Placental-Growth-Factor
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck (MAP)
hCG	humanes Choriongonadotropin
COX	Cyklooxygenase
TXA2	Thromboxan A2
ADP	Adenosindiphosphat
PGI2	Prostacyclin

SIH	schwangerschaftsinduzierter Hypertonus
NA-pH	Nabelschnurblut-pH
fr.	früherer
letzt.	letzter
sFlt-1	soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1
sEng	soluble-Endoglin
VEGF	vascular-endothelial-growth-factor
TGF-b	transforming-growth-factor-b
PI	Pulsatility-Index
TPO-AK	Thyreoperoxidase-Antikörper
TP-AK	Thyrosinphosphatase-Antikörper
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem
z. B.	zum Beispiel

## IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erklärungsansatz zur Pathogenese der PE von Roberts und Hubel (16): .....	13
Abbildung 2: Doppler-Sonographie-Bild der A.-uterina-Untersuchung: physiologischer Befund: .....	18
Abbildung 3: Doppler-Sonographie-Bild der A.-uterina-Untersuchung: pathologischer Befund (Notch):.....	19
Abbildung 4: Verteilung der Frauen auf die einzelnen ANA-Titer-Gruppen: .....	24
Abbildung 5: Verteilung der ANA-Fluoreszenzmuster innerhalb der beiden Studiengruppen: .....	25
Abbildung 6: Darstellung der Mittelwerte je Studiengruppe für Alter, BMI und Blutdruck:.....	26
Abbildung 7: Ergebnis der Doppler-Sonographie-Untersuchung der Aa. uterinae in der Studiengruppe I:.....	28
Abbildung 8: Ergebnis der Doppler-Sonographie-Untersuchung der Aa. uterinae in der Studiengruppe II:.....	29
Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaften innerhalb der beiden Studiengruppen: .....	30
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Parität innerhalb der beiden Studiengruppen: .....	30
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung präexistenter/schwangerschaftsinduzierter Erkrankungen, St.gr. I: .....	31
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung präexistenter/schwangerschaftsinduzierter Erkrankungen, St.gr. II: .....	32
Abbildung 13: Anzahl der PE-Fälle insgesamt im Vergleich beider Studiengruppen: .....	33
Abbildung 14: Vergleich von PE-Fällen früherer Schwangerschaften mit der letzten Schwangerschaft:.....	34
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung von Aborten in der Studiengruppe I: .....	35
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung von Aborten in der Studiengruppe II: .....	36
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Abortanzahl je Frau in beiden Studiengruppen: .....	36

Abbildung 18: Vergleich beider Studiengruppen - Aborte insgesamt und in der letzten Schwangerschaft: .....	37
Abbildung 19: Gegenüberstellung beider Studiengruppen bzgl. Häufigkeit von geburtshilflichen Komplikationen in der letzten Schwangerschaft: .....	38
Abbildung 20: Anzahl der Frauen je Geburtsmodus in der Studiengruppe I: .....	39
Abbildung 21: Anzahl der Frauen je Geburtsmodus in der Studiengruppe II: .....	39
Abbildung 22: Einteilung des Patientinnenkollektivs in Gestationsaltergruppen: ..	40
Abbildung 23: Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von SGA/IUGR in beiden Studiengruppen: .....	41
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Medikamentengruppen in der Studiengruppe I: .....	43
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Medikamentengruppen in der Studiengruppe II: .....	43
Abbildung 26: Thrombo-ASS-Dosierung der Frauen der Studiengruppe I: .....	44
Abbildung 27: Thrombo-ASS-Dosierung der Frauen der Studiengruppe II: .....	44

## V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Auflistung der wichtigsten bis heute detektierten ANA und der damit assoziierten Haupterkrankungen (7): .....	4
Tabelle 2: häufig erkannte Fluoreszenzmuster auf der HEp-2-Zelle im Zellkern (6): .....	6

# 1. Einleitung

## 1.1. Allgemeines über antinukleäre Antikörper (ANA):

### 1.1.1. Autoantikörper/antinukleäre Antikörper:

Unter dem Begriff Autoantikörper (AAK) subsumiert sich eine Vielzahl von Antikörpern (AK), die durch eine falsche Programmierung des körpereigenen Immunsystems eine autoimmune Reaktion gegen körpereigene Zellen hervorrufen. Grundsätzlich kann man AAK, die sich nur gegen bestimmte Organe, sogenannte organspezifische AAK (z. B. nur gegen die Schilddrüse oder die Nebennierenrinde gerichtete AAK), von solchen, die sich in nahezu allen Zellen finden und sich gegen bestimmte Zellbestandteile richten, unterscheiden. Zu den letzteren gehören antinukleäre Antikörper (ANA).

ANA umfassen AAK, die gegen im Zellkern lokalisierte Antigene gerichtet sind. Mögliche Zielstrukturen der ANA umfassen das Chromatin sowie Chromatin-assoziierte Proteine (z. B. dsDNA, Histone, Nukleosomen), Proteine des Nukleoplasmas und der nukleären Matrix (z. B. U1-RNP, SS-A/Ro, SS-B/La, Sm), die Kernmembran (z. B. Lamin-B-Rezeptor) sowie Zentromere und den Nucleolus (z. B. Scl70) (1).

Antinukleäre Antikörper sind ein wichtiges Diagnosekriterium und kennzeichnend für eine Reihe von Autoimmunerkrankungen, insbesondere für die Krankheitsgruppe der Kollagenosen z. B. Sklerodermie einschließlich CREST-Syndrom, Systemischer Lupus erythematoses (SLE), Sjögren-Syndrom, medikamenten-induzierter Lupus erythematoses (LE), Mischkollagenosen (MCTD, Sharp-Syndrom), Polymyositis/Dermatomyositis und Autoimmunhepatitis (1, 2).

Oftmals sind ANA bereits Jahre vor einer klinischen Manifestation im Körper vorhanden und im Blut nachweisbar. Zu dieser Gruppe zählen die sogenannten „Undifferentiated-Connective-Tissue-Diseases (UCTD)“ (3). Die Inzidenz dieser Betroffenen variiert zwischen 14 und 140 pro 100000 Personen der Normalbevölkerung. Charakteristisch für diese Gruppe von Personen ist es, dass

sie verschiedene zirkulierende AAK haben, wie z. B. ANA, Antiphospholipid- oder Antithyroid-AK. Die betroffenen Personen haben entweder keine oder nur eine sehr geringe Krankheitsausprägung, die oft über Jahre unverändert bleibt (3). Bei zirka 25 % der von UCTD Betroffenen, kann aufgrund nur vereinzelter Symptome keine eindeutige Diagnose und Zuordnung zu einer bestimmten Autoimmunerkrankung erfolgen. Die Erkrankung bleibt oft über Jahre unerkannt bzw. nicht diagnostiziert (4). Zirka 1/3 der von UCTD-Betroffenen entwickelt innerhalb von Monaten bis Jahren eine manifeste Autoimmunerkrankung (3). Früher wurden UCTDs oftmals mit einer Kollagenstörung sowie einer Gefäß- oder Bindegewebserkrankung in Zusammenhang gebracht. Heute geht man eher davon aus, dass eine Störung des Immunsystems mit einer daraus resultierenden entzündlichen Gewebeerstörung der entscheidende Faktor der Erkrankungsentstehung sein könnte (4).

ANA können aber auch bei Nicht-Autoimmunerkrankungen, wie z. B. bei Virusinfektionen (v. a. Epstein-Barr-Virus, humanes Herpes-Virus-6 und Cytomegalie-Virus) und bakteriellen Infektionen (z.B. Borreliose) oder Tumorerkrankungen nachweisbar sein (2, 5). Außerdem können erhöhte ANA-Titer-Werte auch physiologisch, und dabei gehäuft bei älteren Menschen, in niedrigen Titerstufen vorkommen (2, 8).

### **1.1.2. ANA-Screening/ANA-Titerbestimmung:**

Bei Verdacht auf pathologisch erhöhte ANA-Titer-Werte und/oder Vorliegen einer Autoimmunerkrankung wird ein ANA-Screening durchgeführt. Aus venösem Blut gewonnenes Serum wird auf das Vorhandensein von ANA untersucht. Als Goldstandard der ANA-Bestimmung gilt die indirekte Immunfluoreszenztechnik (IFT) an humanen Tumorzelllinien. Die HEP-2-Zelle (humane Epithelzelle der Linie 2) ist das in der Regel verwendete Substrat zur Bestimmung von ANA. Sie stammt ursprünglich aus Tumormaterial eines Larynxkarzinompatienten und ist durch eine rasche Zellteilung und einen großen Zellkern gekennzeichnet. Durch die hohe Teilungsrate der HEP-2-Zelle ergibt sich der Vorteil, dass sich Zellen mehrerer Phasen des Zellzyklus auf einem Objektträger finden, was wiederum zur Folge hat, dass sich nach Antikörperbindung unterschiedlichste Fluoreszenzmuster bilden und voneinander unterscheiden lassen. Neben antinukleären Antikörpern

können in der Ruhephase des Zellzyklus auch Muster antizytoplasmatischer Antikörper (AK) sowie AAK, die gegen andere Zellorganellen gerichtet sind (z.B. AK gegen Golgi-Apparat, AK gegen Mitochondrien), sichtbar gemacht werden, während in der Teilungsphase vor allem AAK gegen mitoseassoziierte Antigene in der IFT beobachtet werden können (6).

Anschließend an ein positives ANA-Screening mittels IFT-Technik werden zur weiteren Differenzierung monospezifische Testmethoden, wie z. B. ELISA, Linienblot oder Westernblot, mit definierten Einzelantigenen, eingesetzt (7).

Eigentlich wäre für die Summe aller durch IFT auf HEp-2-Zellen detektierbaren AK die Bezeichnung antizelluläre AK zutreffender, da ja nicht nur kernspezifische AK untersucht werden. Ein Namenswechsel ist aufgrund von Abrechnungsmodalitäten weltweit bei der Testanforderung derzeit allerdings nicht möglich, weswegen Einigkeit darin besteht, dass unter einer ANA-Screening-Anforderung alle im Rahmen einer IFT detektierbaren Muster, also auch Muster, die z. B. durch AK-Bindung an zytoplasmatische Antigene entstehen, beschrieben werden (6).

Zur genaueren Bestimmung der Spezifität der vorliegenden AAK wird einerseits die Lokalisation und das Immunfluoreszenzmuster und andererseits die Menge der AAK im Blut, die in Titerstufen gemessen wird, untersucht. Um die bei Patientinnen und Patienten vorliegende Konzentration von ANA im Blut zu detektieren, wird das Serum nach einem fixen Schema, sogenannten Titerstufen, verdünnt und auf das Vorhandensein von ANA untersucht. Es kommen dabei die folgenden Verdünnungsreihen zur Anwendung: 1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560, 1:5120. Die letzte Verdünnungsreihe, bei der noch ein positiver ANA-Nachweis detektierbar ist, entspricht der Konzentration von ANA im Blut. Je höher die ANA-Titer-Verdünnungswerte sind, umso größer ist die ANA-Konzentration im Blut (8). Ab einem ANA-Titer-Wert von 1:80 spricht man von einem pathologischen Wert. ANA-Titer-Werte < 1:80 können auch bei gesunden, meist älteren Menschen physiologisch vorkommen (2).

Die Bezeichnung der ANA ist einerseits auf biochemische Merkmale gerichtet (DNA, Ribonukleoproteine-RNP, Histone), andererseits auf die mit den Autoantikörpern assoziierten Erkrankungen (z. B. SS-A, SS-B: Sjögren-Syndrom,

Antigene A und B oder PM-Scl: Polymyositis, Progressive Systemsklerose). Manchmal ist die Namensgebung auch einfach auf Namen von Patientinnen und Patienten, bei denen erstmals diese AAK beschrieben wurden, zurückzuführen (z. B. Sm). Die wichtigsten bis heute detektierten ANA und die damit assoziierten Haupterkrankungen sind in der nachfolgenden Tabelle 1 aufgelistet (7).

*Tabelle 1: Auflistung der wichtigsten bis heute detektierten ANA und der damit assoziierten Haupterkrankungen (7):*

<b>Antigen</b>	<b>Krankheit</b>	<b>Prävalenz in %</b>
ds-DNA	SLE	60-90
ss-DNA	SLE	70-95
	Medikamenten-induzierter Lupus erythematodes	60
	Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	20-50
	Polymyositis/Dermatomyositis	40-50
	Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, rheumatoide Arthritis	8-14
RNA	SLE	50
	Sklerodermie, Sjögren-Syndrom	65
Histone	Medikamenten-induzierter Lupus erythematodes	95
	SLE	95
	Rheumatoide Arthritis	15-50
U1-nRNP	Mischkollagenose (MCTD, Sharp-Syndrom)	95-100
	SLE	15-40
	Rheumatoide Arthritis	3
Sm	SLE	5-40
SS-A (Ro)	Sjögren-Syndrom	40-95
	SLE	20-60
	Neonatales Lupus-Syndrom	100
SS-B (La)	Sjögren-Syndrom	40-95
	SLE	10-20
Fibrillarin	Progressive Systemsklerose, diffuse Form	5-10
RNA-Polymerase I	Progressive Systemsklerose, diffuse Form	4
RNA-Helikase	SLE	6
PM-Scl (PM-1)	Polymyositis/Dermatomyositis/Overlap-Syndrom	50-70
	Progressive Systemsklerose – diffuse Form	5-10
Zentromere	Progressive Systemsklerose- limitierte Form	80-95
Scl-70	Progressive Systemsklerose – diffuse Form	25-75
Cyclin (PCNA)	SLE	3
Ku	SLE	10
	Poly-/Dermatomyositis, Progressive Systemskerose	30-55
Mi-1, Mi-2	Dermatomyositis	5-10

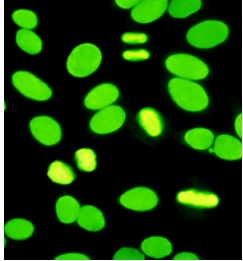
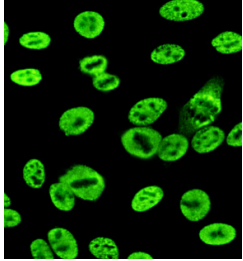
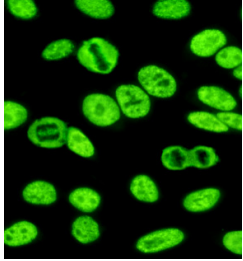
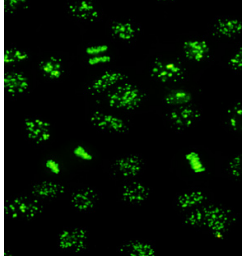
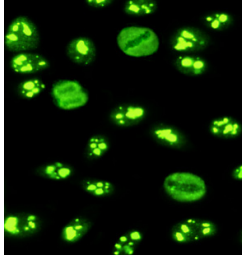
### 1.1.3. Immunfluoreszenzmuster:

Das Immunfluoreszenzmuster bietet einerseits die Möglichkeit, die topographische Verteilung der Zielantigene zu bestimmen und andererseits einen Hinweis auf die AAK-Spezifität, und damit auf eine eventuell zugrundeliegende Pathologie, zu bekommen (6). Laut Empfehlungen der EASI (European-Autoimmunity-Standardisation-Initiative), sollte für das Screening von ANA auf der HEp-2-Zelle ein mit Fluorochrom markierter sekundärer anti-human-IgG AK verwendet werden (6). Je nach Lokalisation der einzelnen Autoantigene ergibt sich für jeden gebundenen AAK ein typisches Fluoreszenzmuster (7). Das sichtbar gemachte Immunfluoreszenzmuster ist meist typisch, jedoch nicht spezifisch, da bei zahlreichen ANA ähnliche Muster vorkommen, die sich teilweise auch überlappen (9). Aus diagnostischen Gründen werden üblicherweise nicht nur die Fluoreszenzmuster der Bindung von AAK an antinukleäre Antigene untersucht, sondern auch die Fluoreszenzmuster, die durch die Bindung an zytoplasmatische Antigene und an Antigene anderer Zellorganellen (wie z. B. Mitochondrien, Golgi-Apparat) sichtbar gemacht werden, analysiert. Zytoplasmatische Muster können v. a. für die Diagnostik der primär biliären Leberzirrhose (AAK gegen Mitochondrien) sowie von Polymyositis und Dermatomyositis (AAK gegen PL-7 und PL-12) von Bedeutung sein (6).

In der nachfolgenden Tabelle 2 werden die am häufigsten erkannten ANA-Fluoreszenzmuster im Zellkern sichtbar gemacht sowie die möglichen Zielantigene und relevanten Krankheitsassoziationen beschrieben.

- Für die Diagnostik des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) beispielsweise, ist der Nachweis von AAK gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA) und Histone ein wichtiges Kriterium. Die AAK-Bindung an ds-DNA aber auch an Histone ergibt üblicherweise ein homogenes Fluoreszenzmuster (6).
- Ein im Rahmen der IFT nachgewiesener U1nRNP-Antikörper ist, wie in Tabelle 2 ersichtlich, ein serologisches Zeichen für das Vorliegen einer Mischkollagenose (MCTD) oder auch einer SLE-Erkrankung. Typischerweise werden diese U1nRNP-Antikörper mittels Immunfluoreszenztechnik als grob granuläre Muster sichtbar (6).

Tabelle 2: häufig erkannte Fluoreszenzmuster auf der HEp-2-Zelle im Zellkern (6):

Muster/Bild:	Muster/Name:	Mögliche Zielantigene:	Relevante Krankheitsassoziationen:
	homogen (homogeneous)	dsDNA, Histone	SLE, medikamentös induzierter LE
	grob granulär (Coarse speckled)	U1nRNP, Sm hnRNP und andere nukleäre Matrixproteine	MCTD, SLE bisher keine
	fein granulär (Fine speckled)	Ro/SSA (Ro52, Ro60), La/SSB, Ku, Mi-2	SjS, SLE
	zentromer (Centromere)	CENP-A/B/C	SSc (v.a. CREST)
	nucleolär (Nucleolar)	Fibrillarin, PM/ScI, RNA Polymerase I, Th/To	SSc, PM/SSc-Overlap

Ein besonderer Dank gilt der Firma Euroimmun, die mir für die Erstellung der Diplomarbeit freundlicherweise die Bilder der ANA-Fluoreszenzmuster zur Verfügung stellte.

## 1.2. Forschungsfrage/Ziel der Studie:

Es ist seit langer Zeit bekannt, dass ein intakter immunologischer Dialog zwischen Mutter und Fetus eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Schwangerschaft ist (10). Eine immunologische Dysregulation kann sowohl die Konzeption als auch die Schwangerschaft negativ beeinflussen und zu Komplikationen in der Früh- und Spätschwangerschaft, wie z. B. zu (habituellen) Aborten oder Plazentainsuffizienz (PE/HELLP-Syndrom, Eklampsie, intrauterine Wachstumsretardierung/IUGR), führen (3, 11). Nachdem es sich beim Vorhandensein von ANA um eine solche Dysregulation des Immunsystems handelt, die zur Folge hat, dass sich Autoantikörper gegen körpereigene Zellen richten, haben wir uns im Rahmen dieser wissenschaftlich aufbereiteten retrospektiven Studie die Frage gestellt, ob, und wenn ja, in welchem Ausmaß eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von erhöhten ANA-Titer-Werten im Serum von schwangeren Frauen und einzelnen untersuchten Parametern bezüglich des maternalen und fetalen Schwangerschafts-Outcomes feststellbar ist.

Das Primärziel dieser Studie ist es, eine Assoziation erhöhter ANA-Titer-Werte ( $\geq 1:80$ ) mit einzelnen schweren Schwangerschaftskomplikationen nachzuweisen. Eine weitere Fragestellung wäre, ob bei einzelnen untersuchten Parametern eine signifikante Assoziation mit der Höhe der ANA-Titer-Werte ( $1:80$ ,  $\geq 1:160$ ) vorliegt. Aufgrund der mit ANA assoziierten Endothelzellschäden mit konsekutiven Mikrozirkulationsstörungen (12), wird bei ANA-positiven Frauen mit bekannter Schwangerschaftskomplikation in einer früheren Gravidität, ein vorbeugendes adaptives Therapiemanagement in der Folgeschwangerschaft mit der Gabe von Thrombo-ASS und/oder niedermolekularem Heparin (NMH) angedacht und zum Teil schon durchgeführt (3). Wir haben uns diesbezüglich mit der Fragestellung befasst, ob sich unter der Prophylaxe mit Thrombo-ASS und/oder NMH das Schwangerschafts-Outcome in der Folgeschwangerschaft verbessert.

### **1.3. Immunsystem in der Schwangerschaft:**

Während der Schwangerschaft kommt es zu komplexen Adaptationen des Immunsystems sowie des endokrinen Systems. Ziel ist es, den Fetus vor Angriffen des maternalen Immunsystems zu schützen. Diese Adaptation erfolgt nicht in Form einer Immunsuppression, welche fatale Auswirkungen für die Mutter hätte, sondern in Form einer Immunmodulation, das heißt einer komplexen Veränderung der Zusammensetzung und Funktion von Immunzellen. Zusätzlich bewirkt ein feto-maternaler "cross-talk", dass der Fetus für die Nidation, das fetale Wachstum und die Plazentation optimale Bedingungen vorfindet. Um eine mütterliche Toleranz gegen das väterliche Antigen aufzubauen, kommt es zu einer Migration fetaler DNA in die maternale Zirkulation (10).

Insgesamt können diese zahlreichen Adaptationen des Immunsystems peri- und postpartal autoimmunologische rheumatische Erkrankungen der Mutter unterschiedlich beeinflussen. Es kann hierbei sowohl zu einer Verbesserung als auch zu einer Verschlechterung der Grunderkrankung kommen. Bei Frauen mit SLE kann es z. B. während der Schwangerschaft zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung im Rahmen der Erkrankung kommen, während die Symptomatik einer rheumatoiden Arthritis sich meist während der Schwangerschaft deutlich verbessert. Selten kann eine Schwangerschaft auch ein Trigger dafür sein, dass bisher undiagnostizierte, symptomlose Autoimmunerkrankungen erst durch die komplexen Adaptationen des Immunsystems während der Schwangerschaft klinisch manifest werden (10).

### **1.4. Pathophysiologische Überlegungen zu ANA:**

Nachdem es sich beim Vorhandensein von ANA um eine Dysregulation des Immunsystems handelt, die zur Folge hat, dass sich AAK gegen körpereigene Zellen richten, gibt es Überlegungen, ob eine Schwangerschaft mit ihren Immunmodulationsprozessen bei Frauen mit ANA-Positivität ein eventueller Trigger für die klinische Erstmanifestation von autoimmunen Prozessen im Körper sein könnte.

Es ist mittlerweile bekannt, dass AAK einen schädlichen Einfluss auf die Plazentation haben und mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Schwangerschaftskomplikationen assoziiert sind (wie z. B. Frühgeburtlichkeit, IUGR, PE, kongenitaler AV-Block). AAK, die mit SLE und APS assoziiert sind, können über eine gestörte Angiogenese des Trophoblasten zu dieser gestörten Plazentation führen (3).

Es wurde außerdem beobachtet, dass es über immunologische Mechanismen zu einer lokalen Zytokinausschüttung kommt, die wiederum zu einer gestörten extravillösen Trophoblastinvasion führt. Eine gestörte T-Helfer-Zell-Regulation wurde bei von UCTD Betroffenen beobachtet. Immunologische Untersuchungen von betroffenen Personen mit UCTD weisen auf einen proinflammatorischen Prozess mit einer Dysregulation der Th1/Th2-Balance hin. Es kommt dabei zu einer Dysbalance zwischen einer pro- und antiinflammatorischen Zytokinproduktion. IL-1, IL-6, IL-12 und IL-17 werden verstärkt sowie IL-10 reduziert ausgeschüttet (3).

Weiters wurde beobachtet, dass Marker für die endotheliale Zellaktivität oder Zellschädigung sowie eine Verdickung der Intima-Media der A. Karotis verstärkt bei UCTD-Patientinnen auftreten. Die brachiale arterielle Vasodilatation ist hingegen reduziert, was ebenfalls ein Hinweis auf eine endotheliale Dysfunktion aufgrund einer autoimmunen Pathogenese sein kann (3).

Eine veränderte Th1/Th2-Balance unter Schwangeren von UCTD betroffenen Frauen wird durch eine verstärkte Expression von HLA-G bestätigt. Weiters wird eine direkte Korrelation von maternaler sowie Nabelschnurkonzentration von HLA-G mit maternalen ANA-Titern beobachtet. Es liegt meist ein erhöhter Gefäßwiderstand im Vergleich zu anderen schwangeren Frauen vor, was im Rahmen von Doppler-Ultraschall-Untersuchungen der Aa. uterinae in Form eines Notch (= eine postsystolische Einkerbung in der Flusskurve) sichtbar werden kann und als prognostisches Kriterium für die eventuelle Entstehung einer schweren Schwangerschaftskomplikation herangezogen werden kann (3).

## 1.5. Untersuchte Schwangerschaftskomplikationen:

### 1.5.1. Hypertensive Erkrankungen während der Schwangerschaft:

Ein Hypertonus in der Schwangerschaft ist lt. „International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy“ (ISSHP) mit den folgenden Blutdruckwerten definiert (13):

systolisch  $\geq 140$  mmHg und diastolisch  $\geq 90$  mmHg

In ca. 6 – 8 % aller Schwangerschaften treten hypertensive Erkrankungen auf. Insgesamt sind hypertensive Schwangerschaftserkrankungen für 20 – 25 % der perinatalen Mortalitätsfälle verantwortlich. Der Präeklampsie kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie für 10 – 15 % aller maternalen Todesfälle während der Schwangerschaft verantwortlich ist (14).

Laut Empfehlungen der ISSHP kann für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen folgende Klassifikation herangezogen werden (13):

#### Chronische Hypertonie:

Als chronische Hypertonie wird eine präkonzeptionelle Hypertonie oder in der 1. Schwangerschaftshälfte diagnostizierte Hypertonie von  $\geq 140/90$  mm/Hg definiert (13, 14). Nachdem bei vielen Schwangeren der präkonzeptionelle Blutdruck nicht bekannt ist, wird zur Feststellung, ob ein eventueller chronischer Hypertonus besteht, eine Blutdruckmessung im 1. Trimenon herangezogen (13).

#### Gestationshypertonie (SIH):

SIH wird definiert als eine nach der 20. SSW auftretende Hypertonie mit Blutdruckwerten  $\geq 140/90$  mmHg bei einer zuvor normotensiven Schwangeren (13). Aus einer Gestationshypertonie kann sich in bis zu 46 % der Fälle in weiterer Folge eine milde und bei 9,6 % aller betroffenen Schwangeren eine schwere Präeklampsie entwickeln (14).

### Präeklampsie:

Eine Präeklampsie ist definiert, als eine neu auftretende Hypertonie nach der 20. SSW, mit zumindest einer der nachfolgenden Manifestationen (13):

1. Proteinurie (Spot Urin Quotient = Protein/Kreatinin  $\geq$  30 mg/mmol oder  $\geq$  300 mg/24h im 24-h-Sammelurin oder zumindest 1g/L mittels Harnstreifentest.
2. Uteroplazentare Dysfunktion (IUGR)
3. Andere maternale Organdysfunktionen:
  - Leberbeteiligung (erhöhte Transaminasen und/oder epigastrische Schmerzen im rechten oberen Quadranten des Abdomens)
  - Niereninsuffizienz (Kreatinin  $\geq$  90  $\mu$ mol/L; 1,02 mg/dL)
  - Hämatologische Komplikationen oder Veränderungen des Blutbildes bzw. der Gerinnung (z.B. Hämolyse, Thrombozytopenie, Disseminierte intravasale Koagulopathie - DIC)
  - Neurologische Komplikationen (z.B. Eklampsie Schlaganfall, Sehstörungen, starke Kopfschmerzen in Kombination mit Hyperreflexie) (13).

Generell differenziert man bei der Präeklampsie zwischen einer früh auftretenden „early-onset“-PE (< 34. SSW) und einer sich später entwickelnden „late-onset“-PE. Diese beiden Erkrankungsgruppen unterscheiden sich sowohl in der Pathophysiologie als auch im Risikoprofil für Mutter und Kind voneinander (14).

### HELLP-Syndrom:

Beim HELLP-Syndrom handelt es sich um eine schwere, lebensbedrohliche Verlaufsform einer PE-Erkrankung. Charakteristisch für diese Erkrankung ist ein Symptomenkomplex bestehend aus einer Hämolyse, einer Thrombozytopenie sowie einer Leberschädigung mit erhöhten Leberenzymen (13). In 10 – 20 % aller Krankheitsfälle kann das HELLP-Syndrom auch ohne klinische Manifestation einer Hypertonie und/oder Proteinurie auftreten (14).

Nachdem es sich beim HELLP-Syndrom um eine schwere Verlaufsform einer PE-Erkrankung handelt, und es damit dem Überbegriff der Präeklampsie zuzuordnen

ist, wurde im weiteren Verlauf der Diplomarbeit weitestgehend darauf verzichtet, das HELLP-Syndrom extra anzuführen. Weitere Daten, Informationen und Diskussionen über Präeklampsie beinhalten auch mögliche HELLP-Fälle des Patientinnenkollektivs.

### Pathophysiologischer Erklärungsansatz für hypertensive Schwangerschaftserkrankungen:

In den letzten Jahrzehnten ist eine große Anzahl an Überlegungen und Hypothesen zur Entstehung von hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen entstanden. Eine lückenlose allgemein akzeptierte pathophysiologische Erklärung dieser Erkrankungsgruppe gibt es allerdings bis heute nicht (15).

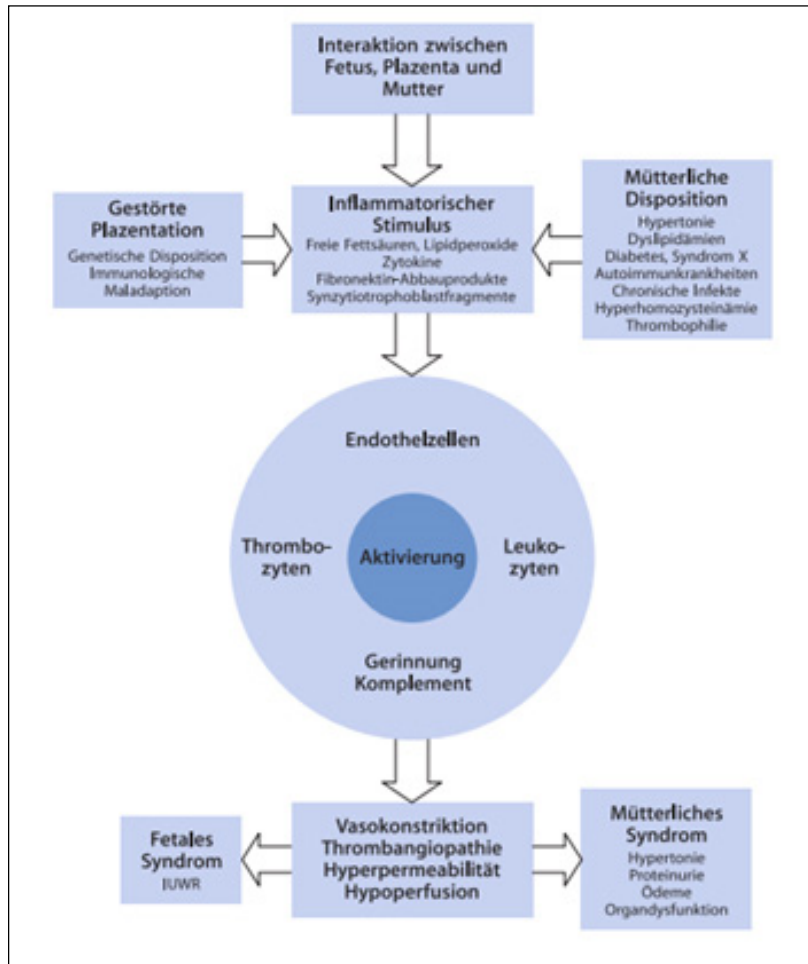
Im Zentrum der Pathogeneseforschung der SIH und PE stehen Anpassungsstörungen in der Schwangerschaft. Ein möglicher Erklärungsansatz ist, dass maternale Einflussfaktoren, wie genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und immunologische Komponenten, zu einer Störung der Implantation und Plazentation in der Frühschwangerschaft mit Hypoxie des Trophoblasten infolge von Perfusionsstörung führen (15, 16).

In weiterer Folge kommt es aufgrund von oxidativem Stress zu inflammatorischen Prozessen in der fetomaternalen Grenzzone. Die dabei u. a. freigesetzten Substanzen, wie z. B. Zytokine, Lipidperoxide und aktivierte Leukozyten, können wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion im peripheren mütterlichen Kreislauf, und zu einer generalisierten Endotheldysfunktion der Organe führen. Das Gerinnungssystem wird durch aktivierte Leukozyten und Thrombozyten prokoagulatorisch stimuliert (16).

Die Summe dieser pathophysiologischen Faktoren kann beim Fetus zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR) und bei der Mutter zu Hypertonie, Proteinurie, Ödemen und verschiedenen Organdysfunktionen führen (16).

Die nachfolgende Abbildung Nr. 1 von „Roberts und Hubel“ soll diesen Mechanismus veranschaulichen (16):

Abbildung 1: Erklärungsansatz zur Pathogenese der PE von Roberts und Hubel (16):



### 1.5.2. Aborte/habituelle Aborte/intrauteriner Fruchttod (IUFT):

Ein Abort oder eine Fehlgeburt ist definiert als eine vorzeitige Beendigung der Gravidität mit oder ohne Ausstoßung der toten Frucht mit einem Geburtsgewicht von unter 500 g. Man kann Aborte in Frühaborte (bis zur 12. SSW) und Spätaborte (13. bis 24. SSW) unterteilen. Ab der 24. SSW spricht man bei Letalität des Fetus von einem IUFT (17). Drei oder mehr aufeinander folgende Aborte sind laut Definition "habituelle Aborte" (17).

Laut Literatur sind ca. 1 % der reproduktiven Paare von habituellen Aborten sowie ca. 5 % von einem zweimaligen Abortgeschehen betroffen. Weiters wird beschrieben, dass die Rate an Fehlgeburten mit dem maternalen Alter  $< 18$  und  $\geq 35$  ansteigt (18).

Aborte und habituelle Aborte können viele verschiedene Ursachen haben. Für Frühaborte sind u. a. häufig chromosomale Veränderungen (strukturelle und numerische Aberrationen) oder Störungen des Trophoblasten oder der Nidation verantwortlich. In der Spätschwangerschaft können z. B. Gebärmuttermalformationen wie z. B. uterine Septen; sowie funktionelle Störungen, wie z. B. Zervixinsuffizienz für ein Abortgeschehen verantwortlich sein. Weiters ist bekannt, dass endokrine Dysfunktionen (z. B. Hypothyreoiditis und Diabetes Mellitus), Hormonstörungen (z. B. Corpus-luteum-Insuffizienz) sowie chronische Infektionskrankheiten und Traumen ursächlich sein können (17).

In den letzten Jahren sind Überlegungen, dass fehlgesteuerte immunologische Prozesse an der Entstehung von habituellen Aborten beteiligt sein könnten, immer mehr in den Vordergrund gerückt. Mittlerweile wurde in einigen Studien beobachtet und auch bereits belegt, dass sowohl auto- als auch alloimmunologische maternale Prozesse an der Entstehung von Aborten beteiligt sind. Unter den autoimmunen Antikörpern, dürften laut heutigem Wissensstand Anti-Phospholipid-Antikörper (APA) den größten Risikofaktor für Fehlgeburten darstellen. Weitere AAK, bei denen eine Assoziation mit einer vermehrten Abortrate vermutet wird, sind ANA, Anti-Thyroid-AK sowie Anti-Endothelzell-AK. Zu den alloimmunologischen Faktoren, die habituelle Aborte implizieren könnten, zählen eine fehlgesteuerte Aktivität von natürlichen Killerzellen, eine Veränderung der H1/H2-Helferzell-Ratio, sowie die Präsenz von Allo-Immun-Antikörpern wie z. B. Anti-Paternale-Cytotoxische-AK, Anti-Idiotypic-AK und eine abnormale Expression von HLA-G-Molekülen (11).

In einer Studie von Lee GS, et al. aus dem Jahr 2016, die eine Gruppe von 178 Frauen mit habituellen Aborten auf deren mögliche Ätiologien untersuchte, kam man zum Ergebnis, dass immunologische Prozesse (auto- und

alloimmunologische) die häufigste Ursache für die Entstehung von habituellen Aborten darstellten (19).

### **1.5.3. „small for gestational age“ (SGA)/intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR):**

Laut Definition der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) wird SGA und IUGR wie folgt definiert und voneinander unterschieden (20):

„SGA = fetales Schätz- oder Geburtsgewicht < 10. Perzentile

IUGR = fetales Schätzgewicht < 10. Perzentile und/oder nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf und pathologische Dopplersonographie der Arteria umbilicalis oder pathologische Dopplersonographie der Arteriae uterinae oder Oligohydramnion“ (20)

Ein SGA-Kind hat lediglich ein Gewicht am unteren Ende der Normalverteilung. Dieses Gewicht muss nicht mit einer Pathologie assoziiert sein. Es kann sich bei diesen Kindern auch lediglich um ein konstitutionell klein gewachsenes Kind handeln. Ca. 70 % der von SGA betroffenen Feten haben ein normales perinatales Outcome. Im Gegensatz dazu ist bei IUGR-Kindern das genetische Wachstumspotential durch eine zugrundeliegende Pathologie gestört. Zirka 5 - 10 % aller Schwangerschaften sind von einer IUGR betroffen. Insgesamt sind IUGR-Kinder prozentuell von einer größeren perinatalen Mortalität und Morbidität betroffen. Für die Entstehung können maternale, fetale aber auch plazentare Ätiologien eine Rolle spielen. Häufige maternale Ursachen sind z. B. PE, SIH, Drogen-/Nikotinabusus, maternales Alter > 40, chronischer Hypertonus, chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, SLE sowie status post IUFT und IUGR. Häufige fetale Ursachen sind z. B. Chromosomenstörungen und intrauterine Infektionen. Im Rahmen unserer Studie sind vor allem die uteroplazentaren Ursachen von besonderer Bedeutung, insbesondere die

Plazentationsstörungen mit ungenügender Trophoblasteninvasion und dem dadurch erhöhten Gefäßwiderstand in den Aa. uterinae sowie den meist erhöhten Flusswiderständen in den Nabelschnurarterien. Diese suboptimale uteroplazentare Perfusion und fetale Versorgung führt dazu, dass IUGR mit einer hohen Morbidiäts- und Mortalitätsrate verbunden ist (20).

Als prophylaktisch medikamentöse Therapie wird von der OEGGG eine niedrig dosierte ASS-Gabe (z. B. 100 mg/d) als auch eine Gabe von NMH mit Beginn möglichst schon  $\leq 16$ . SSW empfohlen, wodurch eine deutlich verringerte Mortalitäts-, Frühgeburten- und IUGR-Rate beschrieben wird (21).

Aufgrund der pathophysiologischen Überlegungen zu ANA mit Störungen der Plazentation und der extravillösen Trophoblastinvasion sowie Mikrozirkulationsstörungen und inflammatorischen Prozessen, könnte man bei ANA-positiven Frauen eine erhöhte Rate an IUGR-Fällen vermuten. Diesen Umstand zu untersuchen und eine eventuelle Korrelation von ANA mit vermehrten IUGR-Fällen bzw. auch SGA-Fällen herzustellen, ist Teil dieser Studie. Im Rahmen unserer Studie wurden Neugeborene mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile und einer unauffälligen Doppler-Sonographie-Untersuchung als SGA-Kinder definiert. Neugeborene, bei denen neben dem Geburtsgewicht von  $< 10$ . Perzentile noch zusätzlich ein pathologischer Notch in der Doppler-Sonographie der Aa. uterinae beschrieben wurde, wurden als IUGR-Kinder definiert.

## **1.6. Präeklampsie-Screening/Doppler-Sonographie-Untersuchung:**

### **1.6.1. Präeklampsie-Screening:**

Grundsätzlich ist es bei allen schwangeren Frauen sinnvoll, ein solches Screening durchzuführen. Insbesondere wird es Schwangeren, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer PE zu erkranken, bereits in der Frühschwangerschaft (11. – 13. SSW) empfohlen, ein solches Screening durchzuführen.

Die Erkenntnisse einer Studiengruppe um Nicolaides, et al. unterstreichen die Wichtigkeit eines Screenings auf Präeklampsie. Es wurde untersucht, inwieweit durch eine Kombination der Untersuchung von mütterlichen Charakteristika mit biophysikalischen und biochemischen Markern in der 11. – 13. SSW, eine Entstehung von „early-onset“-PE und „late-onset“-PE mit welcher Wahrscheinlichkeit vorausgesagt werden kann (22).

Folgende maternale Parameter wurden untersucht: maternale Vorerkrankungen, Nikotinabusus, Konzeption, mögliche Komplikationen in früheren Schwangerschaften, familiäre Prädisposition. Weiters wurden ein Combined-Screening auf Aneuploidie durchgeführt und folgende Werte bestimmt: „freies Beta-hCG“, „pregnancy-associated-plasma-protein-A“ (PAPP-A), Pulsatility-Index (PI) der Aa.uterinae, mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) und „placental-growth-factor“ (PLGF) (22).

Aus den Studienergebnissen war eine lineare Korrelation zwischen den ermittelten Werten für PI, MAP, PAPP-A und PLGF in von Präeklampsie betroffenen Schwangerschaften mit dem Geburtszeitpunkt ( $< 34. \text{SSW} \geq$

34. SSW) erkennbar. Die Abweichungen der Daten aller 4 Biomarker von normalen Schwangerschaften waren bei „early-onset“-PE-Erkrankungen größer als bei „late-onset“-PE-Erkrankungen. Daraus resultierend konnte eine „early-onset“-PE-Erkrankung mit einer höheren Wahrscheinlichkeit, nämlich von 96 % der Fälle, und eine „late-onset“-PE-Erkrankung mit einer Wahrscheinlichkeit von 54 % der Fälle (mit einer Falsch-Positiv-Rate von 10 %) vorausgesagt werden (22).

Die Erkenntnis aus diesem Studienergebnis ist vor allem insofern sehr wichtig, da mit dem PE-Screening vor allem die Hoch-Risiko-Gruppe der möglichen „early-onset“-PE-Fälle mit einer hohen Wahrscheinlichkeit bereits in der Frühschwangerschaft detektiert werden kann, und dadurch eine bereits noch vor der 16. SSW begonnene, prophylaktisch medikamentöse Therapie mit Thrombo-ASS die Prävalenz für die Entstehung einer Präeklampsie reduzieren kann (22).

### **1.6.2. Doppler-Sonographie-Untersuchung:**

Eine Doppler-Sonographie-Untersuchung ist ein wichtiges Diagnostikverfahren während der Schwangerschaft, um einen Hinweis für eine drohende oder

bestehende uteroplazentare Minderperfusion zu erhalten. Physiologischerweise sinkt der Gefäßwiderstand im Verlauf der Plazentation im uteroplazentaren Strombett (Spiralarterien, Aa. arcuatae, Uteringefäßen) als Folge der Trophoblastinvasion bis zur 24. SSW ab. Bei einer Störung im Rahmen der Plazentation kann diese Vasodilatation allerdings ausbleiben und es kommt aufgrund einer chronisch uteroplazentaren Insuffizienz zu einem Anstieg des Gefäßwiderstandes in den Aa. uterinae. Weiters bewirkt die Plazentainsuffizienz auch erhöhte Flusswiderstände in den Nabelschnurarterien, was wiederum eine Gefährdung für den Fetus bedeutet. Eine fortbestehende frühdiastolische Inzisur (Notch) sowie erhöhte Widerstandsindizes über die 25. SSW hinaus, können einen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von schweren Schwangerschaftskomplikationen im weiteren Verlauf der Schwangerschaft geben. Ein davor auftretender Notch ist meist physiologisch (23).

Die nachfolgenden Abbildungen 2 und 3 zeigen die Gegenüberstellung eines physiologischen und pathologischen Doppler-Sonographie-Bildes einer Untersuchung der A. uterina.

Abbildung 2: Doppler-Sonographie-Bild der A.-uterina-Untersuchung: physiologischer Befund:

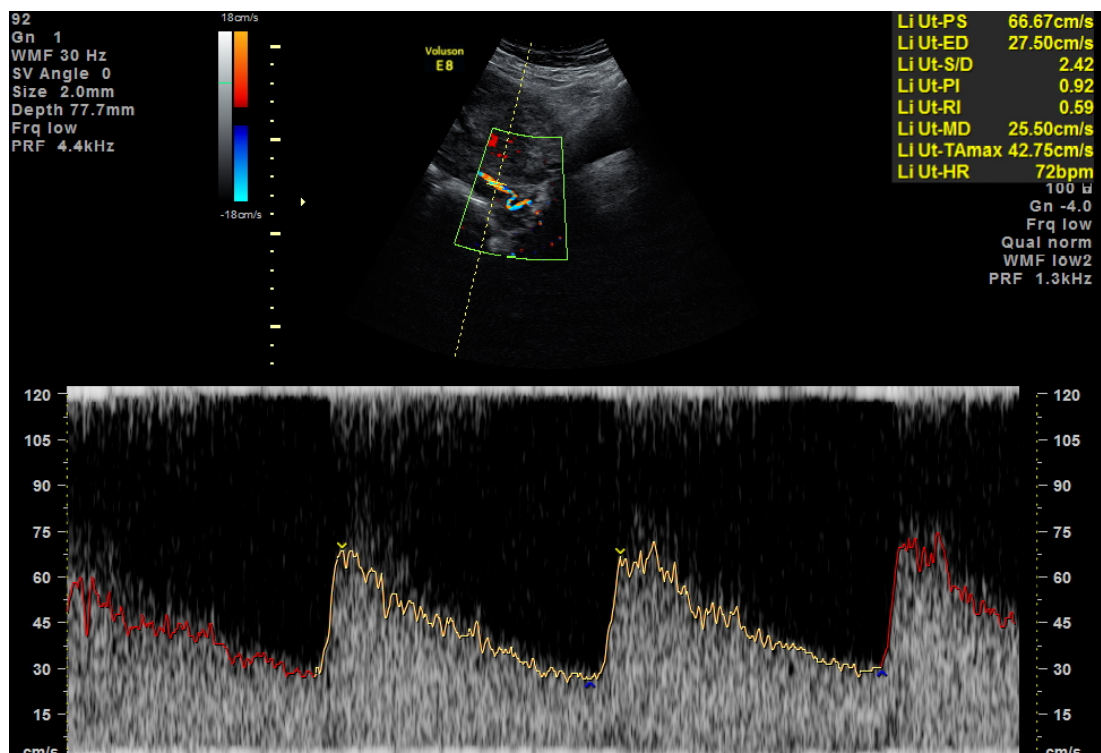
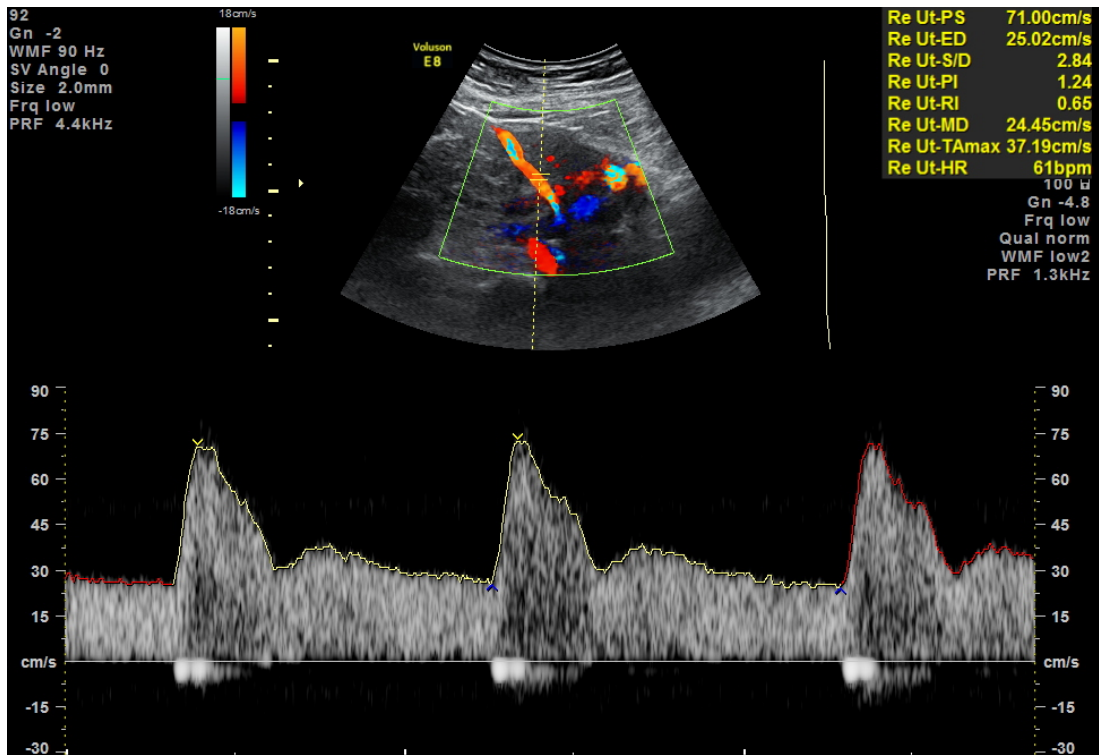


Abbildung 3: Doppler-Sonographie-Bild der A.-uterina-Untersuchung: pathologischer Befund (Notch):



Ein besonderer Dank gilt Frau Dr. Mayer-Pickel von der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz, für die Zurverfügungstellung der beiden Doppler-Sonographie-Bilder.

## 1.7. Prophylaktisch medikamentöse Therapie:

Frauen aus unseren beiden Studiengruppen, bei denen bereits während der Schwangerschaft ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko bekannt war, z. B. Präeklampsie, IUGR, Aborte in einer früheren Schwangerschaft und Frauen mit einem erhöhten Thromboserisiko, erhielten eine prophylaktisch medikamentöse Therapie von Thrombo-ASS und/oder Lovenox.

### 1.7.1. Thrombo-ASS:

Der Wirkstoff Acetylsalicylsäure (ASS) führt zu einer irreversiblen Hemmung der Cyclooxygenase (COX). Als Folge davon, wird die Thromboxan-A<sub>2</sub>-Synthese (TXA<sub>2</sub> - ein potenter Thrombozytenaktivator), zeitlebens verhindert. Die durch Thrombin und ADP bewirkte Plättchenaktivierung wird dadurch nicht beeinflusst. Die Wirkungsdauer von ASS besteht ca. 7 – 10 Tage bis sich neue Plättchen

gebildet haben (24). Zusätzlich azetyliert ASS auch im Gefäßendothel die Cyclooxygenasen und verhindert dort die Bildung von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>). Im Gefäßendothel können die Cyclooxygenasen wieder synthetisiert werden, wodurch sich als Summeneffekt ein thrombozytenaggregationshemmender Effekt zeigt (25).

Es konnte bereits in mehreren Studien belegt werden, dass die Verabreichung von niedrig dosiertem Aspirin im Verlauf von Risikoschwangerschaften, die Anzahl an unerwünschten Schwangerschaftskomplikationen reduzieren kann. In einem von Cochrane im Jahr 2007 aktualisierten Review, in dem 59 Studien mit insgesamt 37.560 Frauen zusammengefasst wurden, wurde die Wirksamkeit der Verabreichung von niedrig dosiertem Aspirin im Verlauf von Schwangerschaften, die als Risikoschwangerschaften eingestuft wurden, untersucht. Es waren folgende Ergebnisse ablesbar (26):

- 17 %ige Verringerung des Risikos zur Entstehung einer Präeklampsie,
- 14 %ige Reduktion der Anzahl von Aborten und IUFT,
- 10 % weniger SGA-Neugeborene (26)

### **1.7.2. Niedermolekulares Heparin (NMH)/Lovenox:**

Der Wirkstoff Enoxaparin Natrium gehört zu den niedermolekularen Heparinen. Gemeinsam mit Antithrombin bildet er einen Komplex, der v. a. die Inaktivierung von Faktor Xa fördert. Die Inaktivierung bewirkt, dass Prothrombin nicht zu Thrombin umgewandelt werden kann, und damit die weitere Gerinnungskaskade unterbrochen wird (24).

Wichtige Anwendungsgebiete in der Schwangerschaft sind einerseits die Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen und andererseits der präventive Einsatz bei Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von schweren Schwangerschaftskomplikationen, wie z. B. Präeklampsie, IUGR und status post habituelle Aborte. Ein von Janson et.al. publizierter Review bestätigt die Unbedenklichkeit des Einsatzes von niedermolekularem Heparin während der Schwangerschaft (27).

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign:**

An der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz wurden Patientinnendaten von insgesamt 98 ANA-positiven Frauen retrospektiv gesammelt und ausgewertet.

Davor wurde an der Abteilung für Geburtshilfe der Medizinischen Universität Graz bei Frauen mit schweren Schwangerschaftskomplikationen, wie z. B. Präeklampsie/Eklampsie/HELLP-Syndrom, IUFT, ca. 8 – 10 Wochen nach der Entbindung eine genaue Evaluierung etwaiger Risikofaktoren durchgeführt. Dazu gehörte ein Thrombophilie-Screening (APC-Resistenz etc.) sowie eine Abklärung auf Autoimmunerkrankungen (z B. SLE, Antiphospholipid-Syndrom, Sjögren-Syndrom) mit Bestimmung spezieller AAK im Serum, insbesondere auch von antinukleären Antikörpern (ANA).

Bei Frauen mit habituellen Aborten wurden diese Untersuchungen im Rahmen der Kinderwunschabteilung an der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsfrauenklinik durchgeführt.

### **2.2. Patientinnenkollektiv:**

Das Patientinnenkollektiv wurde von insgesamt 98 ANA-positiven schwangeren Frauen mit einem ANA-Titer-Wert von  $\geq 1:80$  gebildet. Deren Daten wurden über die medizinischen Dokumentationssoftwareprogramme openMEDOCS und PIA erhoben, rückwirkend evaluiert und ausgewertet. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien kamen dabei zur Anwendung:

#### **2.2.1. Einschlusskriterien:**

Es wurden die Daten von insgesamt 98 Frauen, die in der Zeit zwischen 2003 und 2016 zumindest einmal schwanger waren, erhöhte ANA-Titer-Werte ( $\geq 1:80$ ) und

keine dokumentierten Autoimmunerkrankungen hatten, in die Studie eingeschlossen.

### **2.2.2. Ausschlusskriterien:**

Alle Schwangeren mit erhöhten ANA-Titer-Werten ( $\geq 1:80$ ) und bereits bekannten Autoimmunerkrankungen wurden nicht in die Studie mit eingeschlossen.

### **2.3. Datenerhebung:**

Zur Durchführung der Studie und zur Erhebung sensibler Patientinnendaten wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz ein Antrag mit der Nr. 30-079 ex 17/18 gestellt.

Die Daten der 98 Patientinnen wurden aus den medizinischen Dokumentationssoftwareprogrammen openMEDOCS und PIA erhoben. Es war jedoch nicht möglich, von jeder Frau und deren Neugeborenen alle Daten zu erheben. Dieser Umstand ist bei den Einzelergebnissen extra erwähnt. Die Patientinnen wurden mit einer fortlaufenden Nummerierung anonymisiert und die erhobenen Daten streng vertraulich behandelt. Folgende Daten wurden extrahiert und in einer Microsoft-Excel-Tabelle dokumentiert:

#### **2.3.1. Daten der Mutter:**

- ANA-Titer
- ANA-Fluoreszenzmuster
- Alter
- Body Mass Index (BMI)
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Nikotinabusus
- PE-Screening
- Doppler-Sonographie der Aa. uterinae
- Gravitätät/Parität

- Maternale Erkrankungen präexistent/schwangerschaftsinduziert:
  - Thrombophilie
  - Hashimoto Thyreoiditis
  - Präexistenter chronischer Hypertonus
  - Gestationsdiabetes (GDM)
  - Schwangerschaftsinduzierter Hypertonus (SIH)
- Aborte/habituelle Aborte
- Präeklampsie/HELLP-Erkrankungen
- Vergleich Abort/PE/Frühgeburtlichkeit/IUFT in letzter Schwangerschaft
- Geburtsmodus
- Gestationsalter
- Medikation

#### **2.3.2. Daten des Kindes:**

- SGA/IUGR
- Asphyxie

#### **2.4. Statistische Auswertung:**

Die statistische Analyse der Daten umfasste das Berechnen der Mittelwerte, der Standardabweichungen, der absoluten und relativen Häufigkeit und des Minimums und Maximums.

Um den Einfluss der Höhe der ANA-Titer-Werte auf die einzelnen untersuchten Parameter zu überprüfen wurden 2 ANA-Titer Gruppen gebildet, statistisch ausgewertet und miteinander verglichen. Nämlich eine Gruppe von 49 Frauen mit ANA-Titer-Werten von 1:80 (Studiengruppe I) und eine weitere Gruppe, die ebenfalls 49 Frauen einschließt, mit ANA-Titer-Werten von  $\geq 1:160$  (Studiengruppe II).

Folgende beschreibende statistische Methoden und Analysen kamen zum Einsatz:

Chi-Square Test, Fisher`s Exact Test, Varianzanalyse

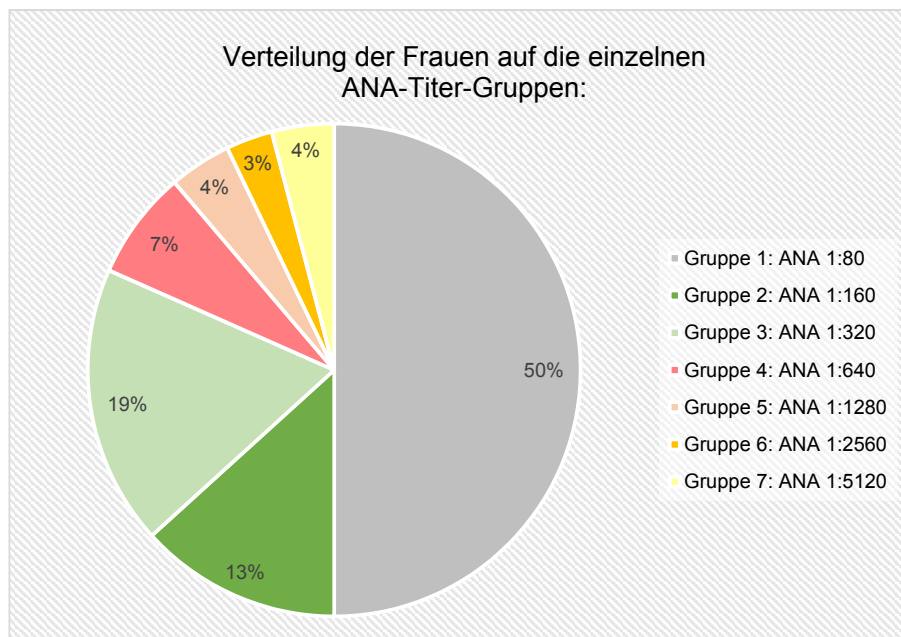
### 3. Ergebnisse

#### 3.1. ANA-Titer-Werte:

Zunächst wurde das gesamte Patientinnenkollektiv von 98 Frauen entsprechend der Höhe ihrer ANA-Titer-Werte in folgende 7 Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: 49 Frauen (50,0 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:80
- Gruppe 2: 13 Frauen (13,3 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:160
- Gruppe 3: 18 Frauen (18,4 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:320
- Gruppe 4: 7 Frauen (7,1 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:640
- Gruppe 5: 4 Frauen (4,1 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:1280
- Gruppe 6: 3 Frauen (3,0 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:2560
- Gruppe 7: 4 Frauen (4,1 %) mit ANA-Titer-Werten von 1:5120

Abbildung 4: Verteilung der Frauen auf die einzelnen ANA-Titer-Gruppen:



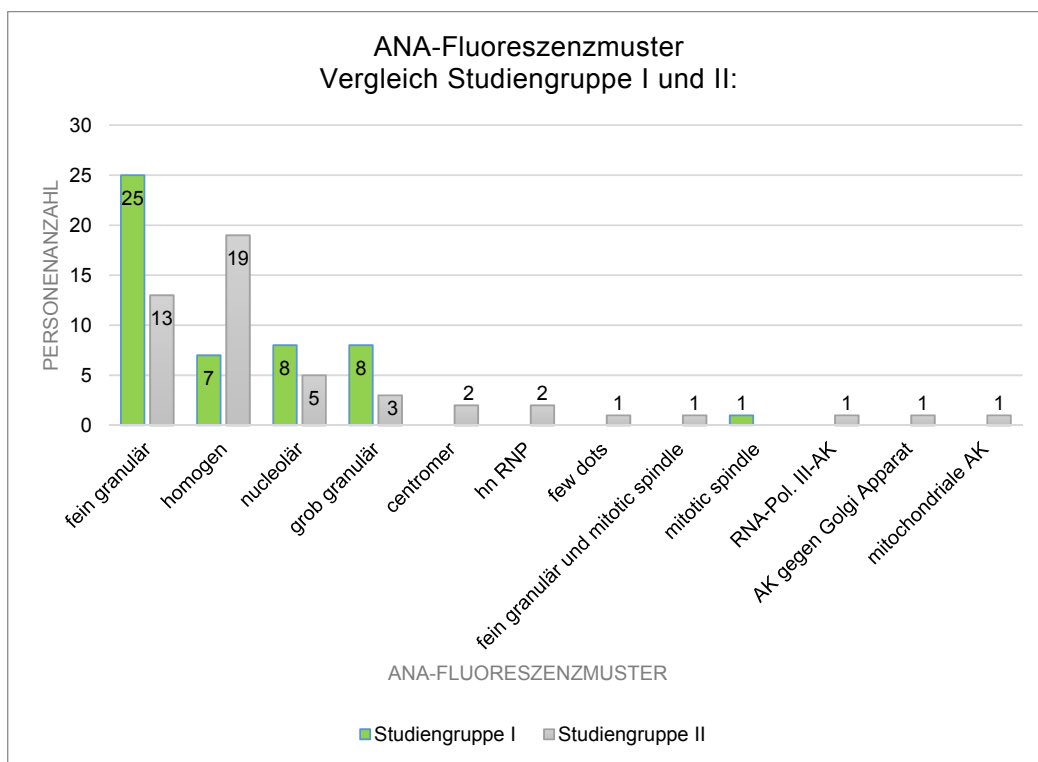
Danach wurden die Frauen aus den Gruppen 2 – 7 wiederum zu einer Studiengruppe II zusammengefasst. Die Gruppe 1 blieb unverändert und wird in den folgenden Datenauswertungen und Grafiken als Studiengruppe I bezeichnet.

Für die statistische Auswertung und Gegenüberstellung wurden dadurch letztendlich 2 Gruppen mit je 49 Frauen (50 %) definiert. Nämlich eine Studiengruppe I, mit ANA-Titer-Werten von 1:80 und eine Studiengruppe II, mit ANA-Titer-Werten von 1:≥160. Die einzelnen zu untersuchenden Parameter wurden anschließend jeweils den beiden Studiengruppen zugeordnet, statistisch ausgewertet und verglichen.

### 3.2. Immunfluoreszenzmuster:

Im Rahmen des ANA-Screenings unseres Patientinnenkollektivs wurde mithilfe eines Immunfluoreszenztests das ANA-Fluoreszenzmuster bestimmt, das wiederum Aufschluss auf die Spezifität der AAK gibt. Die Häufigkeitsverteilung der ANA-Fluoreszenzmuster in den beiden Studiengruppen ist in der nachfolgenden Abbildung 5 dargestellt.

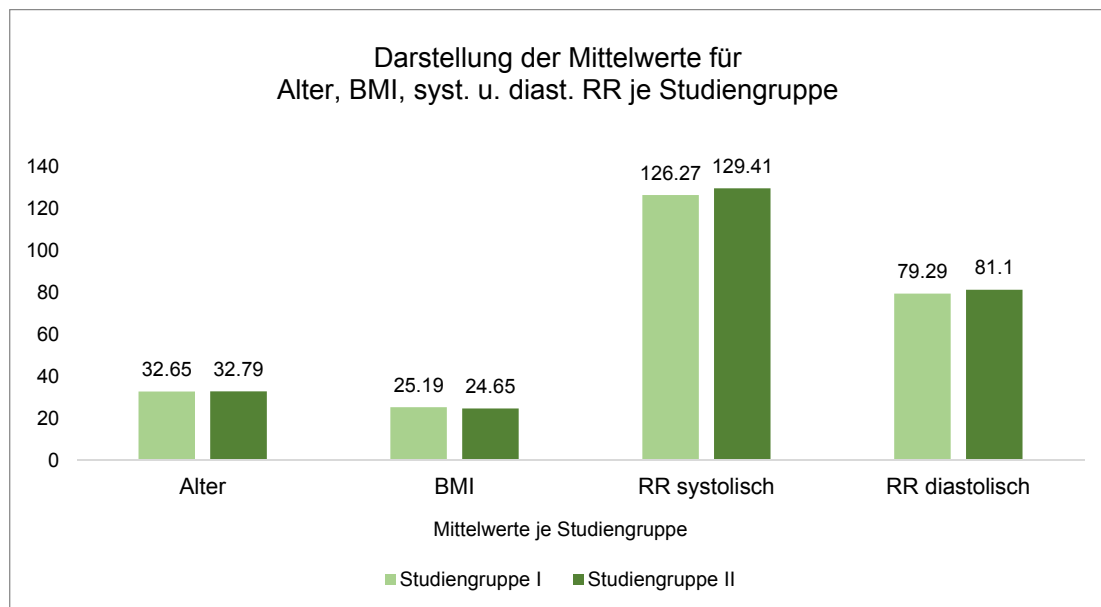
Abbildung 5: Verteilung der ANA-Fluoreszenzmuster innerhalb der beiden Studiengruppen:



Wie in Abbildung 5 ersichtlich, war das fein granuläre Fluoreszenzmuster mit  $n = 38$  (38,8 %) innerhalb unseres Patientinnenkollektivs am häufigsten vertreten. An 2. Stelle waren homogene Fluoreszenzmuster mit  $n = 26$  (26,5 %). Die mengenmäßig 3. Gruppe bildeten nucleoläre Muster mit  $n = 13$  (13,3 %) gefolgt von grob granulären Mustern mit  $n = 11$  (11,2 %). Bei jeweils 2 Frauen waren centromere und „hn-RNP“ ANA-Fluoreszenzmuster dokumentiert. Die weiteren in Abbildung 5 ersichtlichen Muster waren jeweils bei nur einer Frau vertreten. Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander ist ersichtlich, dass in der Studiengruppe I fein granuläre Fluoreszenzmuster mit 51 % ( $n = 25$ ) und in der Studiengruppe II homogene Fluoreszenzmuster mit 38,8 % ( $n = 19$ ) am häufigsten vertreten waren.

### 3.3. Alter/Body-Mass-Index (BMI)/Blutdruck (RR):

Abbildung 6: Darstellung der Mittelwerte je Studiengruppe für Alter, BMI und Blutdruck:



#### Alter:

Das mittlere Alter der Patientinnen der Studiengruppe I betrug 32,65 Jahre und das der Studiengruppe II 32,79 Jahre, bei einem Median von 32 bzw. 33 Jahren.

Wobei die jüngste Frau der Studiengruppe I 17 Jahre und die der Studiengruppe II 22 Jahre alt waren. In beiden Gruppen war die älteste Schwangere 43 Jahre alt.

#### Body Mass Index (BMI):

Der mittlere BMI aller Frauen der Studiengruppe I zu Beginn der letzten Schwangerschaft belief sich auf 25,19 bei einem Median von 23,9, wobei der Minimalwert 18,3 und der Maximalwert 44,7 betrug. In der Studiengruppe 2 wurde ein mittlerer BMI von 24,65 ermittelt, bei einem Median von 23,3, wobei der Minimalwert 16,2 und der Maximalwert 36,4 betrug.

#### Systolischer und diastolischer Blutdruck beider Studiengruppen:

Der mittlere dokumentierte systolische Blutdruck der Frauen mit ANA-Titer-Werten von 1:80 betrug 126,27 mmHg bei einer Standardabweichung von 15,68. Bei Frauen mit ANA-Titer-Werten von 1:≥160 betrug der mittlere systolische Blutdruck 129,41 mmHg bei einer Standardabweichung von 19,87.

Der mittlere diastolische Blutdruck der Frauen der Studiengruppe I betrug 79,29 mmHg bei einer Standardabweichung von 12,96. In der Studiengruppe II ergab sich aufgrund der dokumentierten Werte ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 81,10 mmHg bei einer Standardabweichung von 16,49.

Insgesamt war aus den gewonnenen Daten sowohl beim Alter als auch beim BMI und Blutdruck kein relevanter Unterschied der Mittelwerte im Vergleich beider Studiengruppen ablesbar.

### **3.4. Nikotinabusus:**

In der Studiengruppe I befanden sich 2 Frauen (4,1 %) und in der Studiengruppe II 3 Frauen (6,1 %), die Raucherinnen waren. Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander waren keine relevanten Unterschiede der Anzahl von Schwangeren mit Nikotinabusus erkennbar.

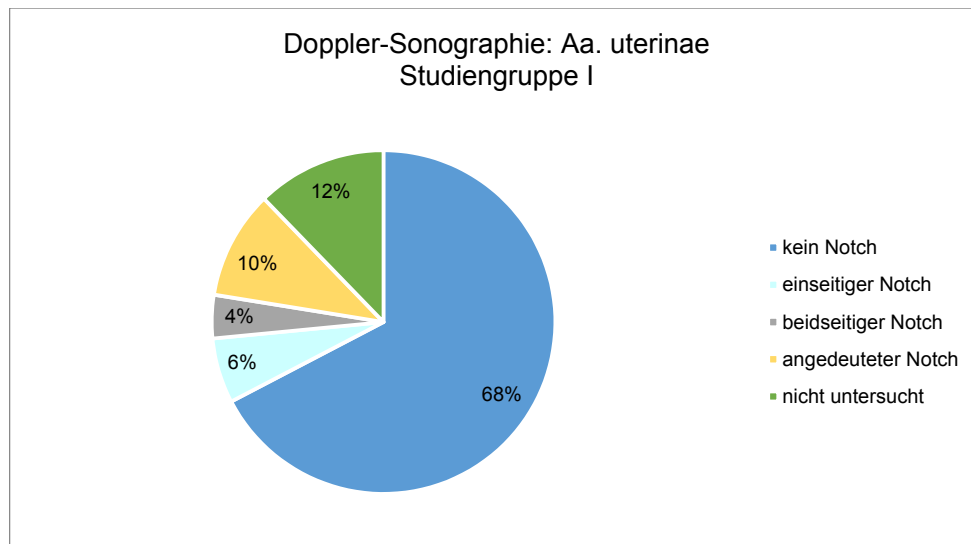
### 3.5. Präeklampsie-Screening:

In beiden Studiengruppen wurde bei je 4 (8,2 %) Frauen von insgesamt 49 ein Präeklampsie-Screening durchgeführt. Ein positives Screening hatten dabei aus der Studiengruppe I zwei (4,1 %) und aus der Studiengruppe II drei (6,1 %) Frauen.

### 3.6. Doppler-Sonographie der Aa. uterinae:

43 Frauen aus der Studiengruppe I wurden insgesamt mittels Doppler-Sonographie untersucht. Bei insgesamt 10 Frauen (20 %) wurde ein erhöhter Gefäßwiderstand der Aa. uterinae diagnostiziert. 2 dieser Frauen (4 %) hatten einen beidseitigen Notch, 3 Frauen (6 %) einen einseitigen Notch und 5 Frauen (10 %) einen angedeuteten Notch. 33 Schwangere (68 %) hatten unauffällige Befunde und 6 Frauen (12 %) wurden nicht untersucht (siehe Abbildung 7).

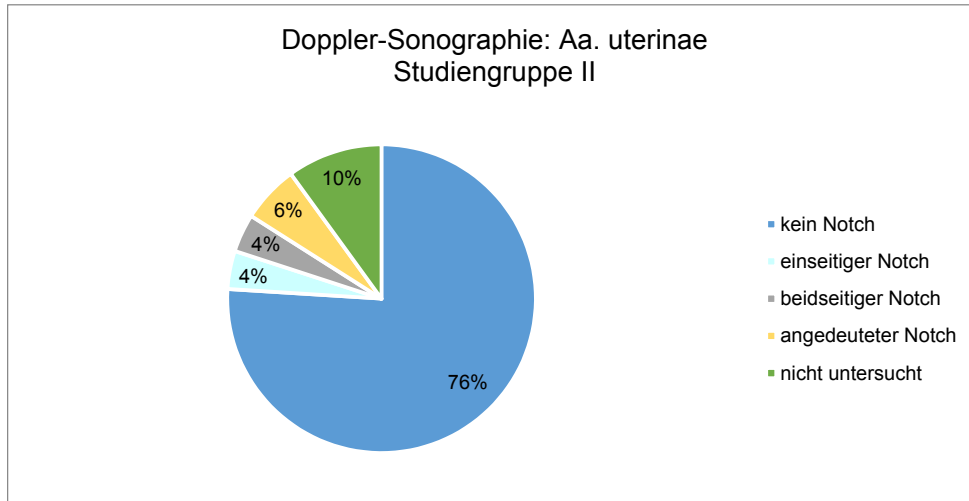
Abbildung 7: Ergebnis der Doppler-Sonographie-Untersuchung der Aa. uterinae in der Studiengruppe I:



In der Studiengruppe II wurden insgesamt 44 Frauen mittels Doppler-Sonographie untersucht. Bei insgesamt 7 Frauen (14 %) wurde ein erhöhter Gefäßwiderstand der Aa. uterinae diagnostiziert. Jeweils 2 Frauen (jeweils 4 %) hatten einen einseitigen und beidseitigen Notch, 3 Frauen (6 %) einen angedeuteten Notch. 37

Frauen (76 %) hatten unauffällige Befunde. 5 Frauen (10 %) wurden nicht untersucht (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Ergebnis der Doppler-Sonographie-Untersuchung der Aa. uterinae in der Studiengruppe II:



Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander fällt auf, dass in der Studiengruppe I häufiger erhöhte Gefäßwiderstände der Aa. uterinae diagnostiziert wurden als in der Studiengruppe II (20 % versus 14 %).

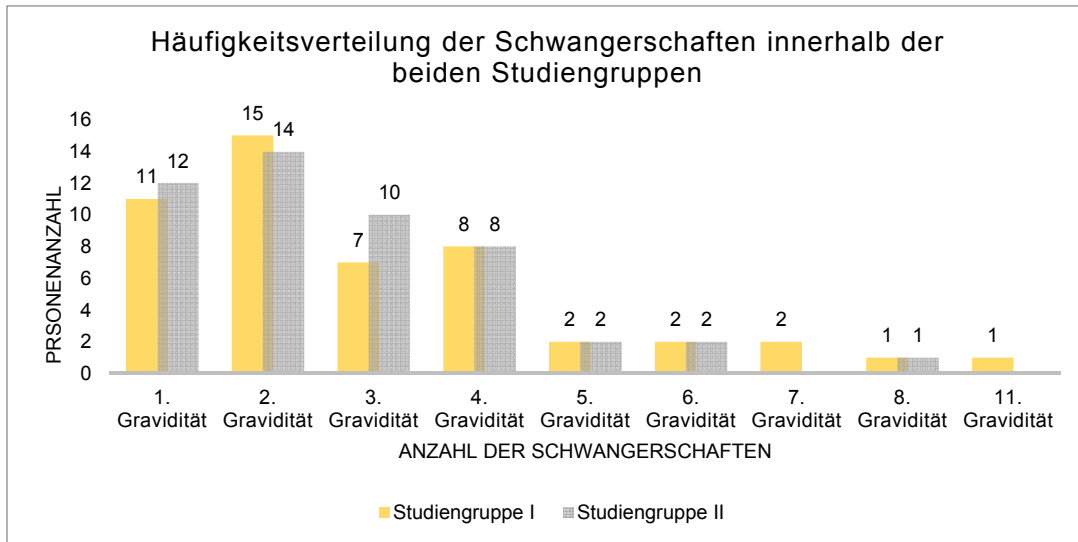
### 3.7. Gravidität/Parität:

#### Gravidität:

Insgesamt waren in der St.gr. I 11 Frauen (22,4 %) erstmalig und 15 Frauen (30,6 %) zum zweiten Mal schwanger. Bei 7 Frauen (14,3 %) war es die 3. Gravidität und bei 8 Frauen (16,3 %) die 4. Jeweils 2 Frauen (4,1 %) befanden sich in der 5., 6. und 7. Schwangerschaft. Jeweils eine Frau (2 %) war zum achten bzw. elften Mal schwanger (siehe Abbildung 9).

In der St.gr. II waren 12 Frauen (24,5 %) zum ersten Mal, 14 Frauen (28,6 %) zum zweiten Mal und 10 Frauen (20,4 %) zum dritten Mal schwanger. Für 8 Frauen (16,3 %) war es die 4. Gravidität und für jeweils 2 Frauen (4,1 %) die 5. und 6. Schwangerschaft. Eine Frau (2 %) war zum achten Mal schwanger (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaften innerhalb der beiden Studiengruppen:

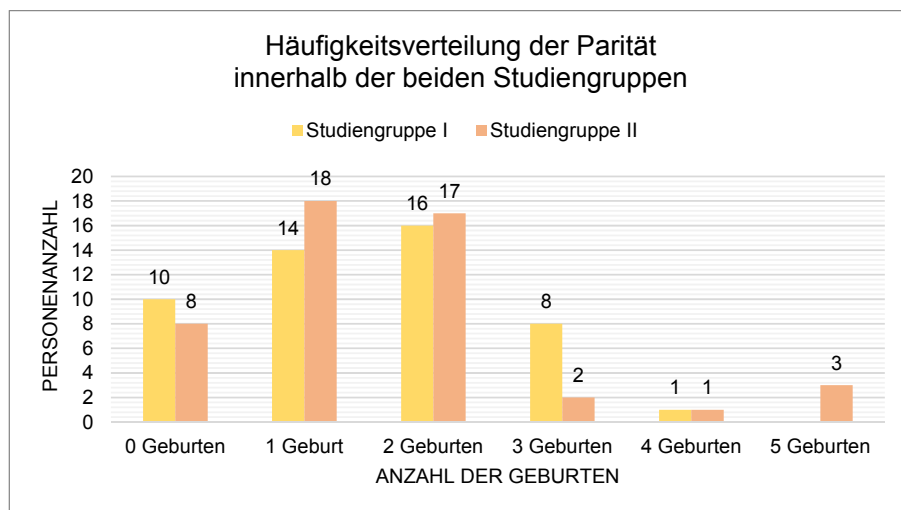


**Parität:**

In der St.gr. I befanden sich 10 (20,4 %) Erstgebärende (Nullipara) und 14 (28,6 %) Zweitgebärende (Primipara). 16 (32,7 %) Frauen waren Bipara und 9 (18,3 %) Frauen waren Multipara (siehe Abbildung 10).

In der St.gr. II waren 8 (16,3 %) Frauen Nullipara, 18 (36,7 %) Frauen waren Zweitgebärende (Primipara), 17 (34,7 %) Frauen waren Bipara und 6 (12,2 %) Frauen waren Multipara (siehe Abbildung 10).

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Parität innerhalb der beiden Studiengruppen:



### 3.8. Maternale Erkrankungen präexistent/schwangerschaftsinduziert:

Bei der Untersuchung der präexistenten und schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen des Patientinnenkollektivs, wurde die Häufigkeitsverteilung folgender Erkrankungen näher untersucht:

1. Thrombophilie
2. Hashimoto Thyreoiditis
3. Chronische Hypertonie
4. Gestationsdiabetes (GDM)
  - a. "Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus" (NIDDM)
  - b. "Insulin Dependent Diabetes Mellitus" (IDDM)
5. Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie (SIH)

Die nachfolgenden Abbildungen 11 und 12 zeigen die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Parameter je Studiengruppe:

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung präexistenter/schwangerschaftsinduzierter Erkrankungen, St.gr. I:

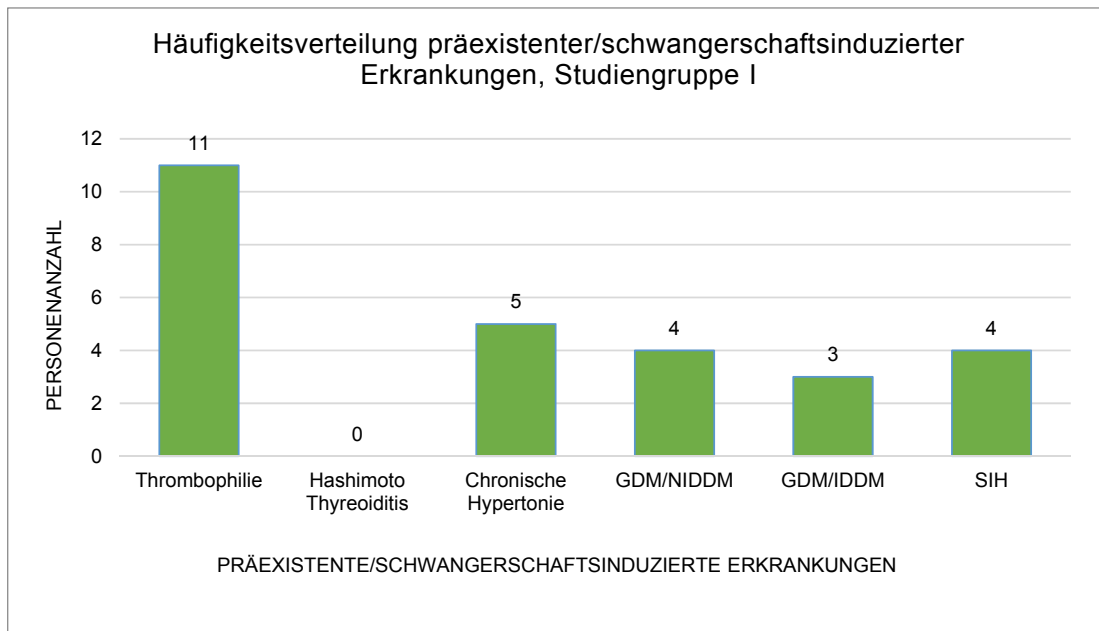
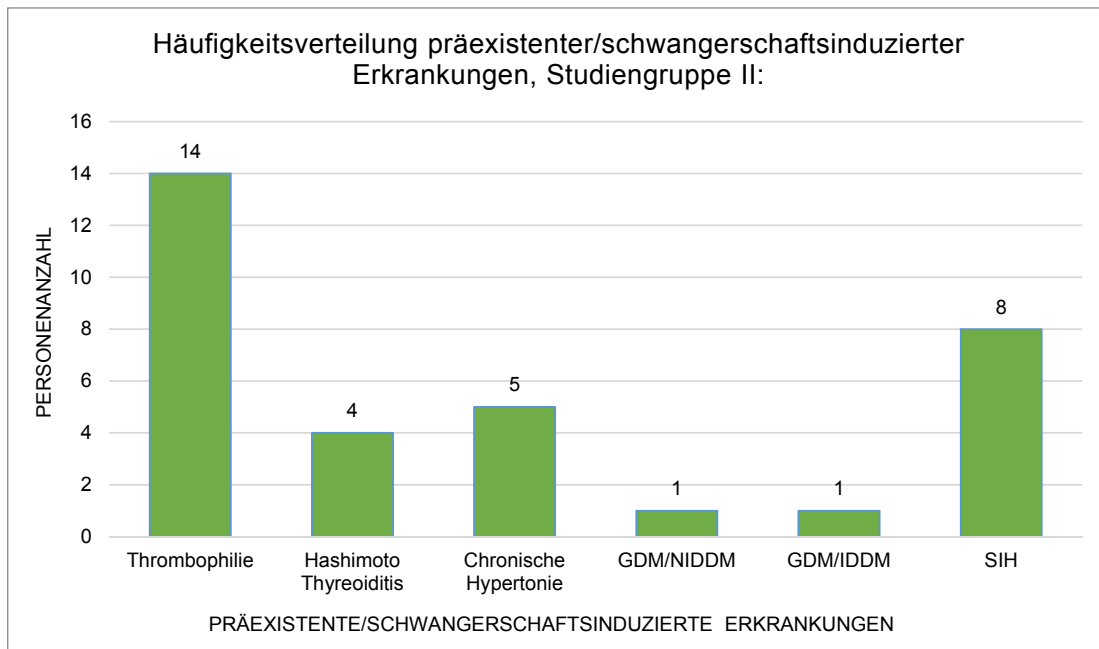


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung präexistenter/schwangerschaftsinduzierter Erkrankungen, St.gr. II:



Wie aus den erhobenen Daten ersichtlich, ist unter den präexistentern Erkrankungen Thrombophilie die Erkrankung, die in beiden Studiengruppen gehäuft auftritt. Aus der Studiengruppe I haben 11 Frauen (22,4 %) und aus der Studiengruppe II 14 Frauen (28,6 %) Thrombophilie. Hashimoto Thyreoiditis wurde bei 4 Frauen (8,2 %) aus der Studiengruppe II dokumentiert. Eine chronische Hypertonie hatten jeweils 5 Frauen (je 10,2 %). Die Rate der schwangerschaftsinduzierten Erkrankungen lag in der Studiengruppe I für GDM bei insgesamt 7 Frauen (14,3 %) (NIDDM: n=4, IDDM: n=3) und für SIH bei 4 Betroffenen (8,2 %). In der Studiengruppe II waren 2 von GDM betroffene Frauen (4,1 %) (NIDDM: n=1, IDDM: n=1) sowie 8 Frauen (16,3 %) mit SIH.

Interessant ist, dass sich aufgrund der Tatsache, dass keine Frau aus der Studiengruppe I, aber 4 Frauen aus der Studiengruppe II und dem daraus errechneten p-Wert von 0,043, bei Hashimoto-Thyreoiditis eine signifikante Assoziation mit höheren ANA-Titer-Werten ( $\geq 1:160$ ) ableiten lässt.

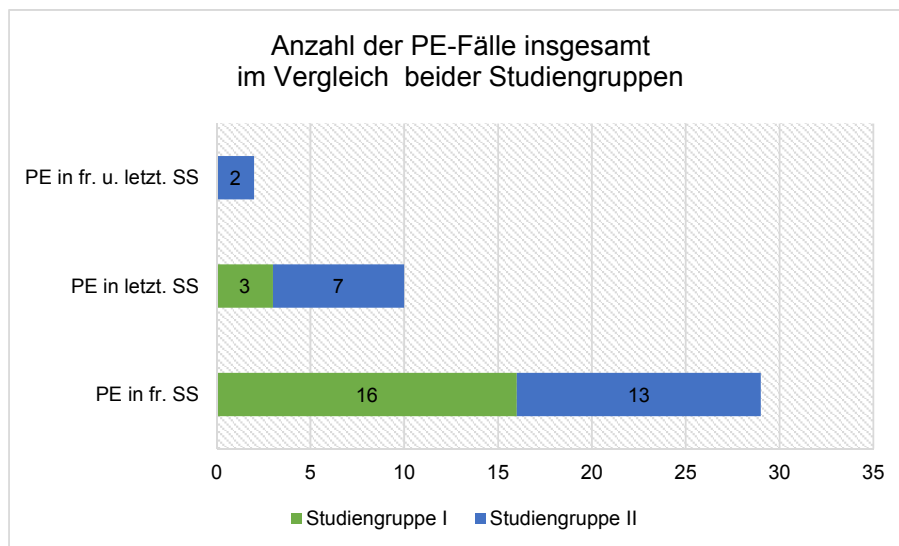
Die vier von Hashimoto-Thyreoiditis betroffenen Frauen aus der Studiengruppe II hatten folgende ANA-Titer-Werte: 1:320, 1:1280, 1:2560 und 1:5120.

### 3.9. Präeklampsie-Fälle innerhalb der Studiengruppen:

Zur Darstellung der Anzahl aller Frauen unseres Patientinnenkollektivs, die jemals an einer PE erkrankten, wurde in Abbildung 13 eine Zuordnung zu folgenden 3 Gruppen vorgenommen:

1. PE-Fälle in früheren Schwangerschaften,
2. PE-Fälle in der letzten untersuchten Schwangerschaft,
3. PE-Fälle in früheren und der letzten untersuchten Schwangerschaft.

Abbildung 13: Anzahl der PE-Fälle insgesamt im Vergleich beider Studiengruppen:



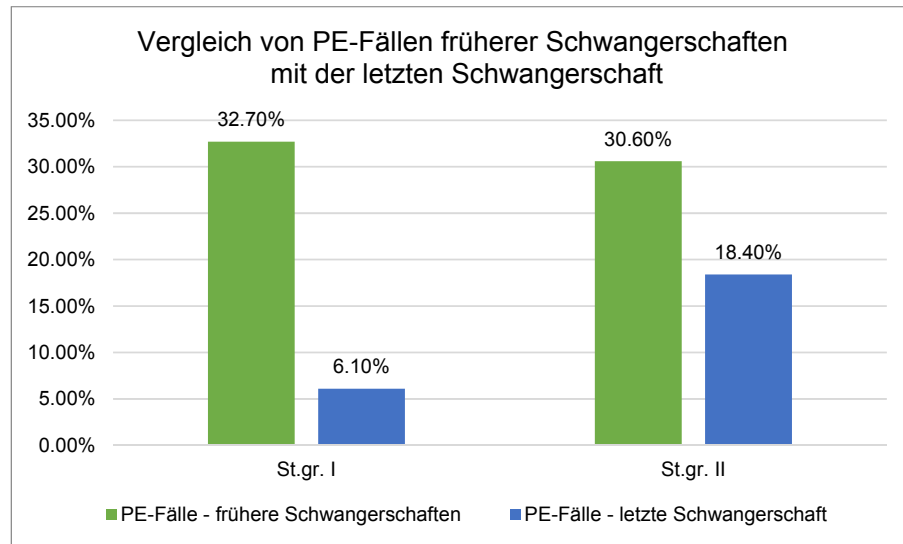
Aus den erhobenen Daten ist ablesbar, dass aus der Studiengruppe I insgesamt 19 Frauen (38,8 %) bereits zumindest einmal von einer PE betroffen waren, wobei 16 Frauen (32,7 %) in früheren Schwangerschaften und 3 Frauen (6,1 %) in der letzten untersuchten Schwangerschaft eine PE entwickelten.

In der Studiengruppe II waren insgesamt 22 Frauen (44,9 %) schon zumindest einmal von einer PE betroffen. 13 Frauen (26,5 %) nur in früheren Schwangerschaften, 2 Frauen (4,1 %) in früheren und der letzten untersuchten Schwangerschaft und 7 Frauen (14,3 %) nur in der letzten untersuchten Schwangerschaft.

Beide Studiengruppen gemeinsam betrachtet, waren insgesamt 41 Frauen (41,8 %) zumindest einmal von einer PE betroffen.

Im Vergleich der Häufigkeit von PE-Fällen in früheren Schwangerschaften zur Häufigkeit von PE-Fällen in der letzten untersuchten Schwangerschaft ergaben sich folgende Werte (siehe Abbildung 14):

Abbildung 14: Vergleich von PE-Fällen früherer Schwangerschaften mit der letzten Schwangerschaft:



In der Studiengruppe I entwickelte sich bei 32,7 % (n = 16 von 49 Frauen) und in der Studiengruppe II bei 30,6 % (n = 15 von 49 Frauen) in früheren Schwangerschaften bereits zumindest einmal eine PE. In der letzten Schwangerschaft waren es nur mehr 6,1 % (n = 3 von 49 Frauen) aus der Studiengruppe I und 18,4 % (n = 9 von 49 Frauen) aus der Studiengruppe II die an PE erkrankten. Von den insgesamt 12 Frauen, die in der letzten Schwangerschaft eine Präeklampsie entwickelten, waren 8 Erstgebärende und 2 Frauen, die in früheren Schwangerschaften an keiner PE erkrankten jedoch in der letzten. Nur 2 der ursprünglich 31 betroffenen Frauen aus früheren Schwangerschaften entwickelten auch in der letzten Schwangerschaft eine Präeklampsie.

### 3.10. Aborte/habituelle Aborte innerhalb der Studiengruppen:

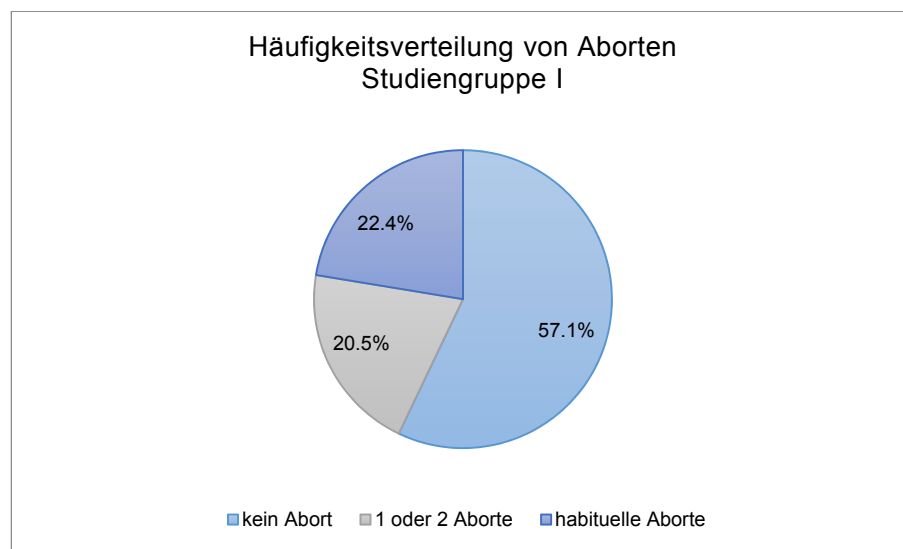
Im ersten Schritt wurde die Gesamtanzahl der dokumentierten Aborte und habituellen Aborte innerhalb der beiden Studiengruppen statistisch ausgewertet.

Bei 28 Frauen (57,1 %) der Studiengruppe I wurde kein Abort dokumentiert. Bei den restlichen 21 Frauen (42,9 %) kam es zumindest schon einmal zu einem

Abort. Im Detail hatten 6 Frauen (12,2 %) bereits einen Abort, 4 Frauen (8,2 %) 2 Aborte, 7 Frauen (14,3 %) 3 Aborte, 3 Frauen (6,1 %) 4 Aborte und eine Frau 6 Aborte. Daraus ergeben sich 11 Frauen (22,4 %), die habituelle Aborte ( $\geq 3$  Aborte) dokumentiert hatten.

In der nachfolgenden Abbildung 15 wurde eine Differenzierung zwischen ein- bis zweimaligem Abortgeschehen und habituellen Aborten ( $\geq 3$  Aborte) vorgenommen.

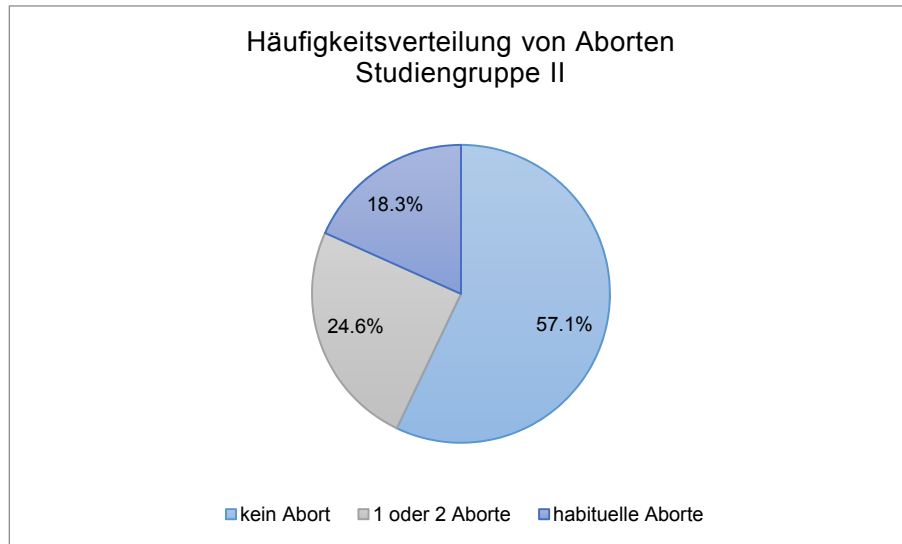
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung von Aborten in der Studiengruppe I:



In der Studiengruppe II wurde bei 28 Frauen (57,1 %) kein Abort dokumentiert. Die restlichen 21 Frauen (42,9 %) waren von zumindest einem Abort betroffen. Im Detail hatten 8 Frauen (16,3 %) einen Abort, 4 Frauen (8,2 %) 2 Aborte, 8 Frauen (16,3 %) 3 Aborte und eine Frau (2 %) 6 Aborte. Daraus ergeben sich 9 Frauen (18,3 %) Frauen, bei denen habituelle Aborte dokumentiert wurden.

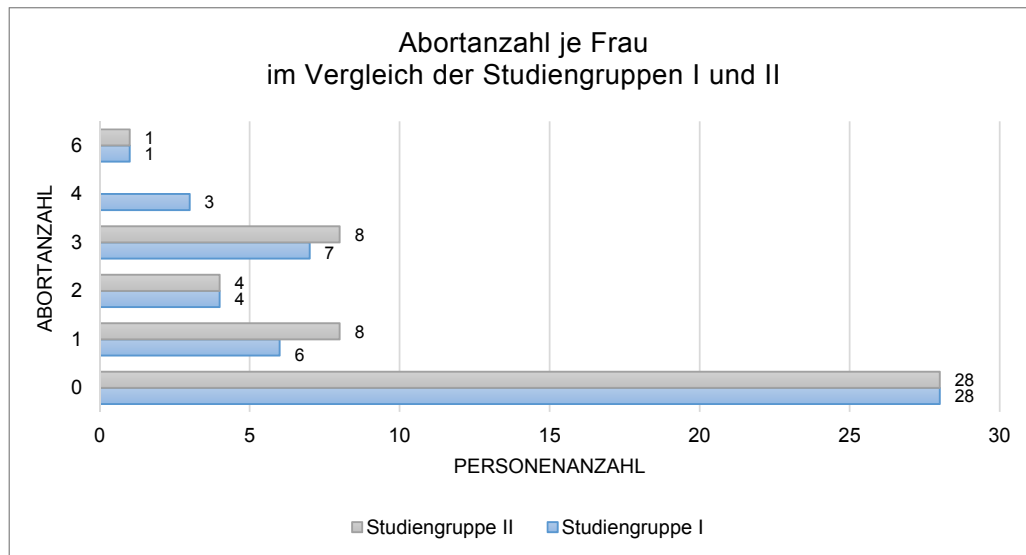
In der nachfolgenden Abbildung 16 wurde wiederum eine Differenzierung zwischen ein- bis zweimaligem Abortgeschehen und habituellen Aborten ( $\geq 3$  Aborte) vorgenommen.

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung von Aborten in der Studiengruppe II:



Im 2. Schritt wurden, wie in Abbildung 17 ersichtlich, die Abortanzahlen je Frau beider Studiengruppen miteinander verglichen.

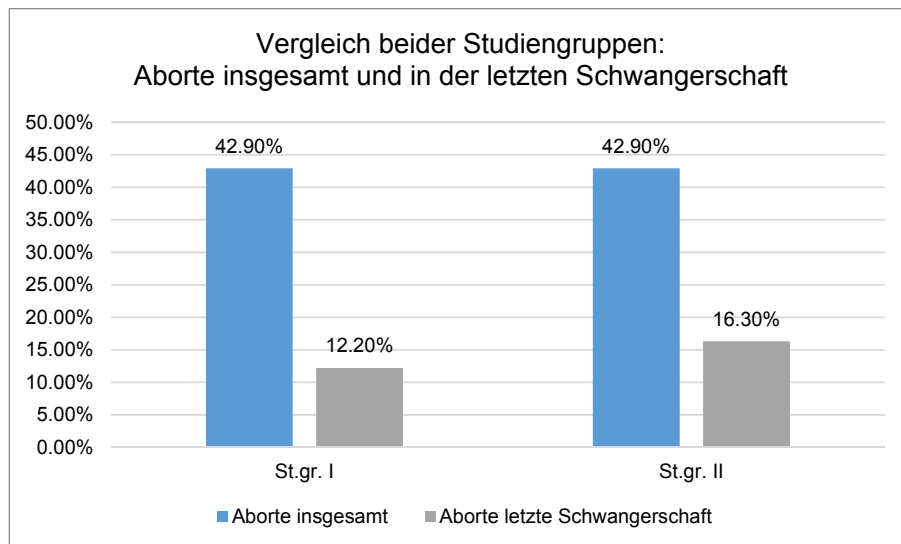
Abbildung 17: Gegenüberstellung der Abortanzahl je Frau in beiden Studiengruppen:



Aufgrund der erhobenen Daten waren im Vergleich beider Studiengruppen zueinander keine relevanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung von Aborten/habituellen Aborten je Frau erkennbar.

Im 3. Schritt wurde die Häufigkeit des Auftretens von Aborten innerhalb aller bisher dokumentierten Schwangerschaften (Aborte insgesamt) beider Studiengruppen mit der Häufigkeit des Auftretens von Aborten in der letzten untersuchten Schwangerschaft verglichen (siehe Abbildung 18):

Abbildung 18: Vergleich beider Studiengruppen - Aborte insgesamt und in der letzten Schwangerschaft:

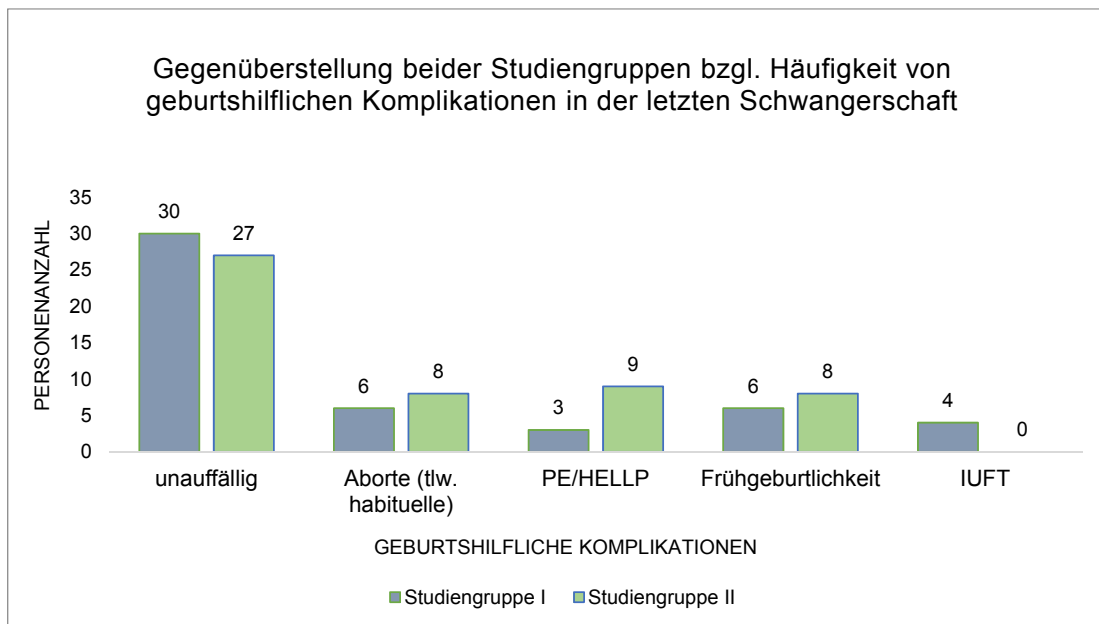


In beiden Studiengruppen wurde in früheren Schwangerschaften bei je 21 Frauen (das sind 42,9 % jeder Studiengruppe) zumindest ein Abort dokumentiert. In der Studiengruppe I wurden bei 11 Frauen (22,4 %) und in der Studiengruppe II bei 9 Frauen (18,4 %) habituelle Aborte beobachtet. Im Vergleich dazu waren bei der letzten untersuchten Schwangerschaft in der St.gr. I lediglich 6 Frauen (12,2 %) und in der St.gr. II 8 Frauen (16,3 %) von Aborten betroffen. 10 dieser insgesamt 14 betroffenen Frauen aus der letzten untersuchten Schwangerschaft hatten bereits habituelle Aborte.

### 3.11. Vergleich: Abort/PE/Frühgeburlichkeit/IUFT in letzter Schwangerschaft:

Zum Vergleich, welche der angeführten schweren Schwangerschaftskomplikationen innerhalb unseres Patientinnenkollektivs mit welcher Häufigkeit in der letzten untersuchten Schwangerschaft auftraten, siehe Abbildung 19:

Abbildung 19: Gegenüberstellung beider Studiengruppen bzgl. Häufigkeit von geburtshilflichen Komplikationen in der letzten Schwangerschaft:



In der letzten untersuchten Schwangerschaft waren Aborte und Frühgeburtlichkeit die am häufigsten dokumentierten Schwangerschaftskomplikationen mit je 14 betroffenen Frauen (je 14,7 %). 12 Frauen (12,2 %) waren von einer Präeklampsie betroffen. 4 Frauen (4,1 %) hatten einen IUFT. Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander fällt auf, dass nur 4 Frauen der St.gr. I von IUFT betroffen waren, aber keine der St.gr. II. Hingegen ist die Zahl an PE/HELLP-Fällen in der St.gr. II mit 9 Fällen dreimal so hoch wie in der St.gr. I mit 3 Fällen. Sowohl die Anzahl an unauffälligen Schwangerschaften, als auch an Aborten und Frühgeburtlichkeit ist innerhalb der beiden Studiengruppen relativ ausgeglichen. Insgesamt 57 Frauen (58,2 %) waren von keiner der oben erwähnten Schwangerschaftskomplikationen betroffen.

### 3.12. Geburtsmodus:

Von den jeweils 49 Frauen in den beiden Studiengruppen konnte bei jeweils 6 Frauen (12,2 %) der Geburtsmodus mangels Daten nicht erfasst werden. Die Häufigkeitsverteilung des Geburtsmodus der übrigen Frauen ist in den Abbildungen 20 und 21 ersichtlich.

Abbildung 20: Anzahl der Frauen je Geburtsmodus in der Studiengruppe I:

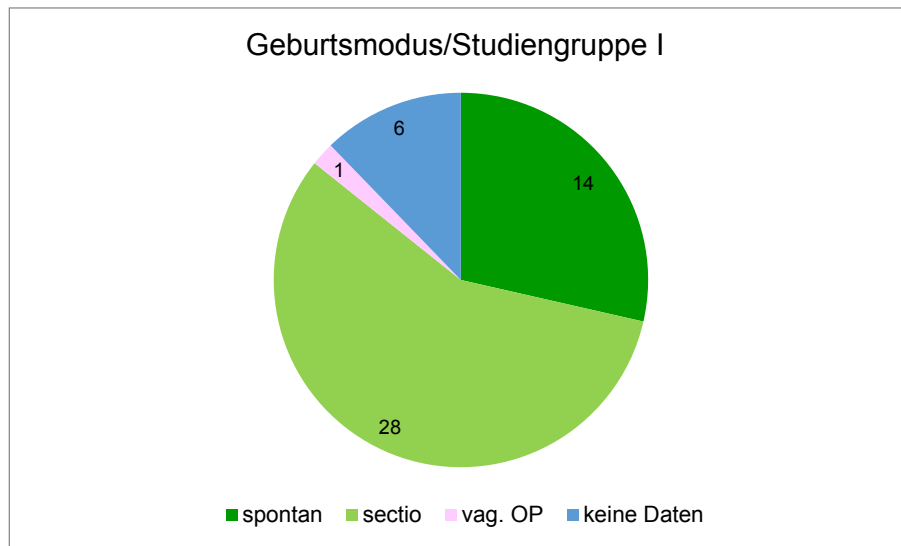
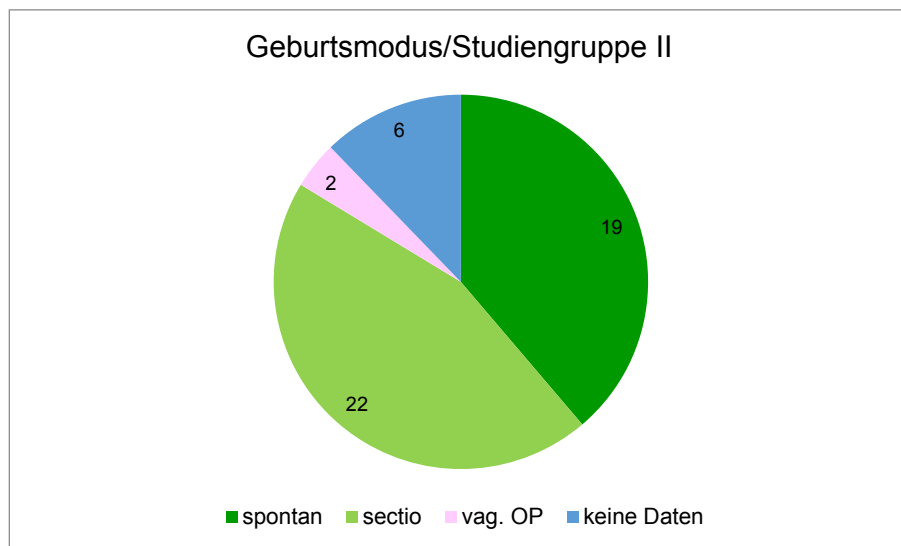


Abbildung 21: Anzahl der Frauen je Geburtsmodus in der Studiengruppe II:



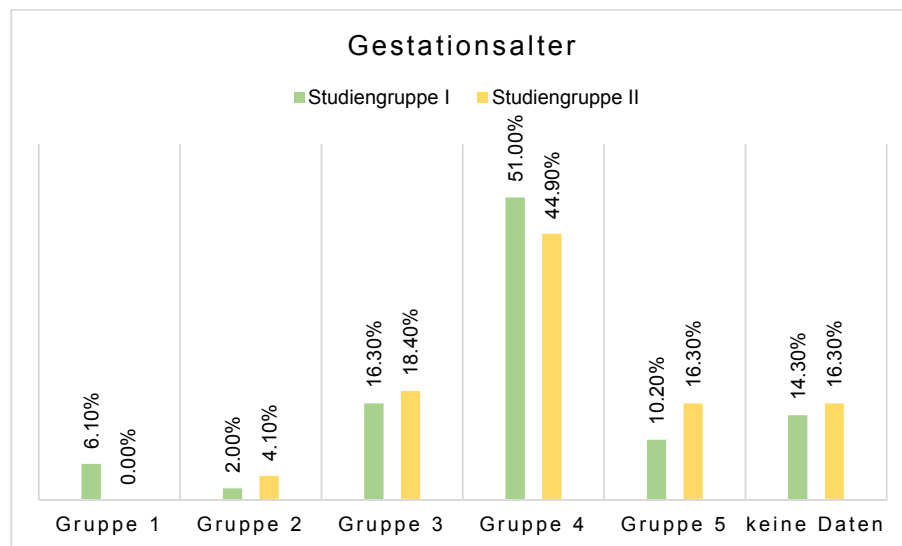
Auffällig ist, dass in beiden Studiengruppen der Anteil an Sectiogeburten höher ist, als der Anteil an Spontangeburt. Insgesamt 28 Frauen (57,1 %) aus der Studiengruppe 1 und 22 Frauen (44,9 %) aus der Studiengruppe II hatten in der letzten Schwangerschaft dokumentierte Kaiserschnitte. Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander war im Bezug auf den Geburtsmodus kein relevanter Unterschied erkennbar.

### 3.13. Gestationsalter zum Geburtszeitpunkt:

Um das Gestationsalter der Frauen zum Zeitpunkt der Geburt zu veranschaulichen, wurden die folgende Gestationsaltergruppen gebildet:

- Gruppe 1: < 24. SSW
- Gruppe 2: 25. - 28. SSW
- Gruppe 3: 29. - 36. SSW
- Gruppe 4 : 37. - 40. SSW
- Gruppe 5: > 40. SSW

Abbildung 22: Einteilung des Patientinnenkollektivs in Gestationsaltergruppen:



Wie in Abbildung 22 ersichtlich, waren im Vergleich beider Studiengruppen zueinander bezüglich des Gestationsalters keine relevanten Unterschiede ablesbar.

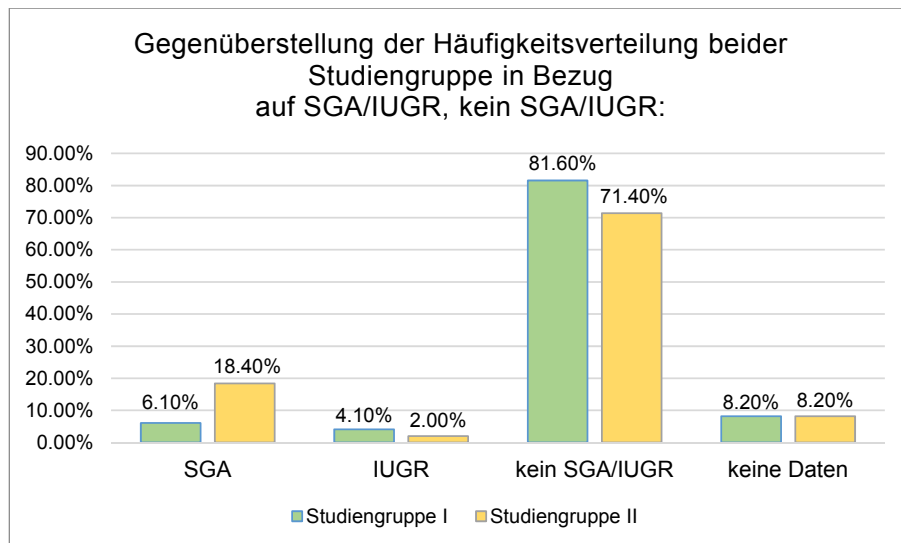
### 3.14. SGA/IUGR:

In der Studiengruppe I wurde bei insgesamt 5 (10,2 %) Neugeborenen ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile dokumentiert. 3 (6,1 %) dieser Kinder waren SGA-Kinder. Während der Schwangerschaft wurde bei den Müttern von

den beiden anderen Neugeborenen (4,1 %) ein beidseitiger Notch in der Doppler-Sonographie der Aa. uterinae dokumentiert. Den Leitlinien der OEGGG entsprechend, werden diese beiden Neugeborenen als IUGR-Kinder definiert. 40 Neugeborene (81,6 %) hatten kein SGA/IUGR und bei weiteren 4 (8,2 %) konnten keine Daten erhoben werden.

In der Studiengruppe II hatten insgesamt 10 (20,4 %) der Neugeborenen ein Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile. 9 (18,4 %) davon waren SGA-Kinder. Das 10. Kind (2 %) wurde aufgrund eines beidseitigen Notch während der Schwangerschaft der Mutter als IUGR-Kind definiert. 35 (71,4 %) hatten kein SGA/IUGR und von 4 (8,2 %) Kindern waren keine Daten vorhanden.

Abbildung 23: Gegenüberstellung der Häufigkeitsverteilung von SGA/IUGR in beiden Studiengruppen:



Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander, ist in der Studiengruppe II eine doppelt so große Anzahl an Kindern mit einem Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile erkennbar. Weiters ist ersichtlich, dass 12 dieser Neugeborenen per Definition SGA-Kinder und drei IUGR-Kinder waren.

### **3.15. Asphyxie:**

Unter einer postpartalen Asphyxie werden folgende Folgen einer Sauerstoffunterversorgung zusammengefasst: Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose. Eine Depression der Organfunktionen des Neugeborenen kann die Folge daraus sein (28). Der pH-Wert ist ein sehr aussagekräftiger Parameter für eine eventuell vorliegende Hypoxie des Neugeborenen und wird unmittelbar nach der Geburt aus entnommenem Nabelschnurblut mittels Blutgasanalyse bestimmt. Im Rahmen unserer Studie haben wir untersucht, bei wie vielen Neugeborenen des Patientinnenkollektivs, postpartal ein pH-Wert von  $< 7,1$ , der eine mittelschwere bis schwere Azidose definiert, gemessen wurde (29).

Nach Auswertung der erhobenen Daten konnte festgestellt werden, dass kein Fall von mittelschwerer und schwerer Azidose dokumentiert wurde. Es konnten allerdings nur Daten von jeweils 45 Schwangerschaften je Studiengruppe herangezogen werden. Von insgesamt 8 Schwangerschaften waren keine Daten vorhanden.

### **3.16. Medikation:**

Im Rahmen dieser Studie wurde die Verschreibung folgender Medikamente und Medikamentengruppen ausgewertet:

1. Thrombo-ASS inkl. der Dosierung
2. Heparin
3. Antihypertensiva
4. Corticosteroide

Insgesamt wurden aus der Studiengruppe I 26 Frauen (53,1 %) und aus der Studiengruppe II 24 Frauen (49 %) medikamentös abgedeckt. Die exakte Verteilung der untersuchten 4 Medikamentengruppen auf die beiden Studiengruppen ist in den Abbildungen 24 und 25 ersichtlich.

Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der Medikamentengruppen in der Studiengruppe I:

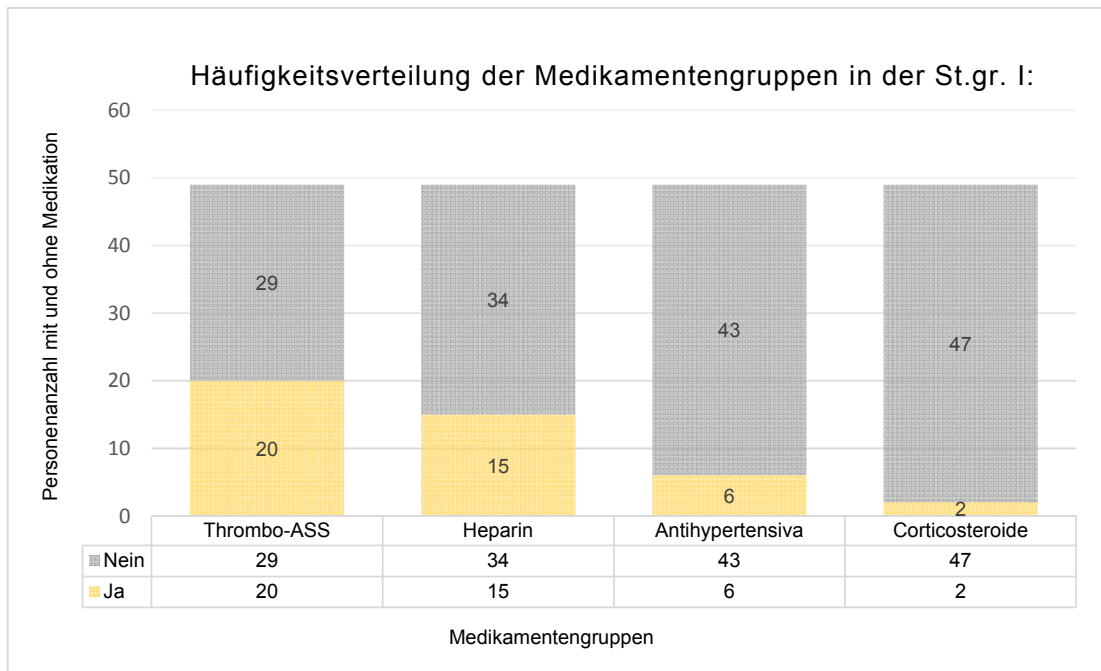
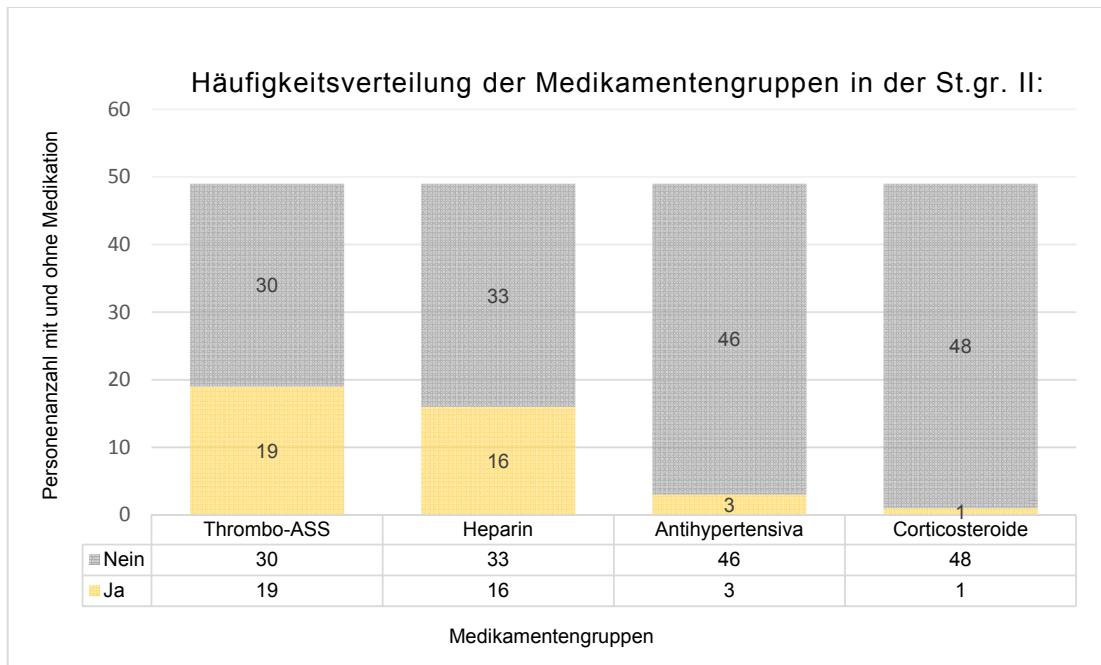


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Medikamentengruppen in der Studiengruppe II:



Zusätzlich ist noch zu erwähnen, dass 20 Frauen sowohl mit Thrombo-ASS als auch Heparin, 2 Frauen mit Thrombo-ASS und einem Antihypertensivum, 4 Schwangere mit Thrombo-ASS, Heparin und einem Antihypertensivum und eine Frau mit Medikamenten aller 4 untersuchten Medikamentengruppen während der Schwangerschaft behandelt wurden.

Die Dosierung der Thrombo-ASS-Medikation der Frauen beider Studiengruppen ist in den Abbildungen 26 und 27 ersichtlich.

Abbildung 26: Thrombo-ASS-Dosierung der Frauen der Studiengruppe I:

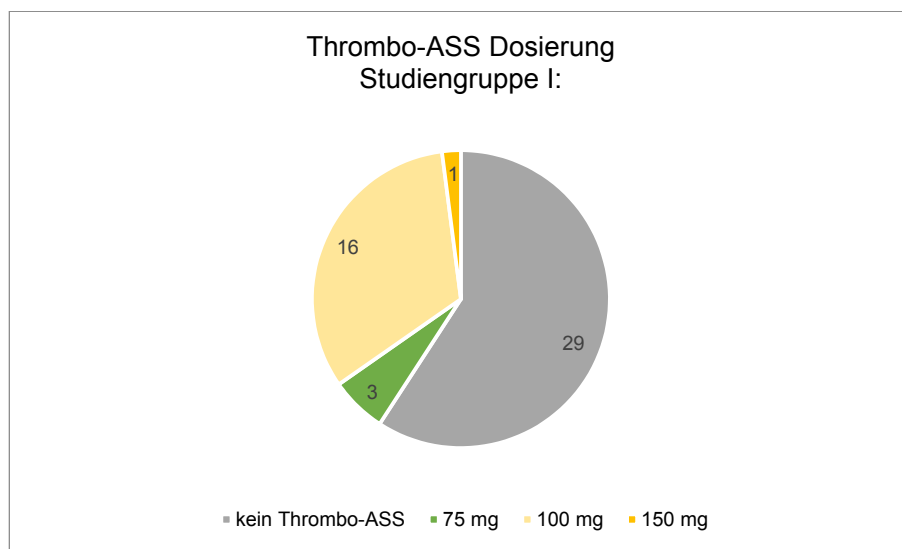
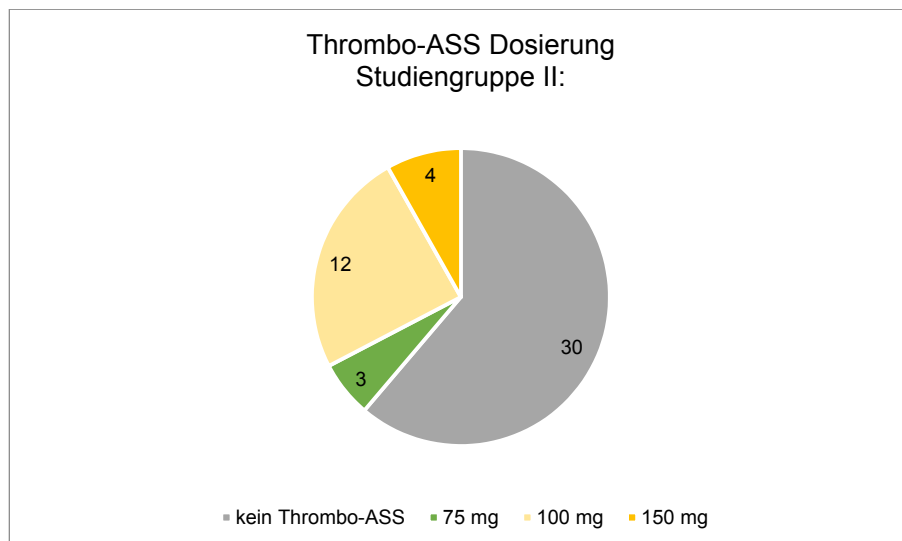


Abbildung 27: Thrombo-ASS-Dosierung der Frauen der Studiengruppe II:



## **4. Diskussion**

### **4.1. ... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Präeklampsie sowie SGA/IUGR:**

Präeklampsie ist eine multisystemische Schwangerschaftserkrankung, von deren Entstehung durchschnittlich 3 – 5 % aller schwangeren Frauen betroffen sind (30). Nach Vergleich dieses Wertes mit unseren erhobenen Daten aus den beiden Studiengruppen, woraus ersichtlich war, dass aus der Studiengruppe I insgesamt bereits 38,8 % und aus der Studiengruppe II 44,9 % der Frauen zumindest bereits einmal von einer PE betroffen waren, ist eine eindeutige Assoziation erhöhter ANA-Titer-Werte bei Schwangeren mit dem Auftreten von Präeklampsie ableitbar.

Im Rahmen der Literaturrecherche kamen folgende Studien zu ähnlichen Ergebnissen:

Eine Studie von Spinillo, et al. kam zum Ergebnis, dass schwangere Frauen mit einem positiven Nachweis von Autoantikörpern inkl. erhöhter ANA-Titer-Werte und frühzeitig nicht erkannten systemischen rheumatischen Erkrankungen, eine zirka viermal so hohe Rate an PE- und IUGR-Fällen aufwiesen, als eine Kontrollgruppe ohne AAK (25,3 % versus 6,1 %) (31).

In einer Studie von Nakatsuka, et al. wurden sterile und infertile Frauen auf ANA-Positivität getestet und mit einer nicht betroffenen Kontrollgruppe verglichen. Die Häufigkeit einer PE-Erkrankung war bei ANA-positiven Frauen signifikant höher als bei ANA-negativen Frauen (32).

Eine Studie von Matthiesen, et al. untersuchte die Prävalenz von ANA bei Frauen status post Präeklampsie mit einer Gruppe von Frauen mit normal verlaufenden Schwangerschaften und einer nicht schwangeren Kontrollgruppe mit dem Ergebnis, dass von Präeklampsie betroffene Frauen signifikant häufiger ANA-positiv waren als Frauen mit komplikationslosen Schwangerschaften (33).

Im Rahmen einer Studie von Wettgasser, et al. wurden 70 Frauen mit HELLP-Syndrom auf das Vorhandensein von AAK (u. a. ANA) getestet. In der von HELLP betroffenen Frauengruppe konnten bei 31 % der Frauen AAK detektiert werden,

während in einer Kontrollgruppe von nicht betroffenen Frauen lediglich 10 % AAK-positiv waren (34).

Ein möglicher Erklärungsansatz für die Assoziation von ANA mit Präeklampsie ist in pathophysiologischen Überlegungen zur Entstehung einer Präeklampsie zu finden. Es ist mittlerweile bekannt, dass es sich bei Präeklampsie nicht um eine Einzelerkrankung handelt, sondern vielmehr um ein Syndrom, das mehrere Organsysteme in seiner Pathogenese miteinschließt und durch eine Endotheldysfunktion charakterisiert ist. Obwohl der exakte pathophysiologische Mechanismus der Erkrankung noch immer ungeklärt ist, ist mittlerweile bekannt, dass eine Imbalance der Angiogenese sowie oxidativer Stress und eine überschießende Entzündungsreaktion in der Pathogenese eine Rolle spielen. Präeklampsie wird mittlerweile als eine Krankheit betrachtet, die in 2 Schritten abläuft. Die Erstmanifestation in der Frühschwangerschaft ist meist asymptomatisch und durch eine abnorme Trophoblastinvasion mit gestörtem Umbau der Spiralarterien gekennzeichnet. Die Folgen davon sind oxidativer Stress und eine Sauerstoffunterversorgung der Plazenta. Zusätzlich führen systemische überschießende Entzündungsprozesse zu einer gestörten Th1/Th2-Zytokin-Balance mit einer verstärkten Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen. Diese pathologischen Mechanismen führen zu einer Imbalance der Angiogenese mit einer Überexpression von Anti-Angiogenese-Faktoren wie „soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1 (sFlt-1)“ und „soluble-Endoglin (sEng)“. Was wiederum zu einer Hemmung der Ausschüttung von „vascular-endothelial-growth-factor (VEGF)“, „placental-growth-factor (PlGF)“ und „transforming-growth-factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )“ führt. Diese Imbalance der Angiogenese scheint ein entscheidender Faktor für die entstehende Endotheldysfunktion, und im weiteren 2. Schritt der Erkrankung, für die Ausprägung des klinischen Symptomenkomplexes zu sein (30).

Es ist mittlerweile auch bekannt, dass AAK und ANA eine Endotheldysfunktion verursachen. Eine Studie von Chan, et al. konnte die Bindung von anti-DNA-Antikörpern an Endothelzellen nachweisen und darauf hinweisen, dass die Expression von Adhäsionsmolekülen und Hämostasefaktoren durch die Bindung von anti-DNA-AK an Endothelzellen verändert wurde (12). In der Studie von Spinillo, et al. konnte bei von UCTD-Betroffenen (mit AAK) im Vergleich zu einer

Kontrollgruppe ohne AAK ein höherer vaskulärer plazentarer Widerstand sowie ein höherer „Pulsatility-Index“ (PI) der Aa. uterinae im 1. und 2. Trimester sowie der A. umbilicalis im 3. Trimester nachgewiesen werden, was wiederum Rückschlüsse auf eine Korrelation von AAK mit einer Endotheldysfunktion zulässt (31).

Eine Assoziation von Präeklampsie mit der Höhe der ANA-Titer-Werte war nicht erkennbar, da die Häufigkeitsverteilung der jemals aufgetretenen PE-Fälle in beiden Studiengruppen mit n = 19 versus n = 22 relativ ausgeglichen war.

Weiters war keine Assoziation von PE mit einzelnen Immunfluoreszenzmustern ableitbar, da innerhalb unseres Patientinnenkollektivs Frauen mit 9 unterschiedlichen Fluoreszenzmustern von PE betroffen waren.

Interessant zu beobachten war, dass von den ursprünglich 31 betroffenen Frauen aus früheren Schwangerschaften nur mehr 2 auch in der letzten Schwangerschaft eine dokumentierte Präeklampsie entwickelten. Dieser Umstand kann vor allem dadurch erklärt werden, dass Frauen mit bereits vorbekannter Präeklampsie üblicherweise prophylaktisch während der neuerlichen Gravidität mit Thrombo-ASS und/oder Lovenox behandelt werden, sowie engmaschige Kontrollen im Tertiärzentrum haben (es wurden insgesamt 25 dieser Frauen in der letzten Schwangerschaft prophylaktisch medikamentös behandelt).

Eine Assoziation von IUGR mit dem Vorhandensein von antinukleären Antikörpern ist aus den gewonnenen Daten unserer Studie nicht ableitbar. Laut OEGGG sind ca. 5 – 10 % aller Neugeborenen von IUGR betroffen (20). Im Rahmen unserer Studienergebnisse waren lediglich 3 Kinder (3,3 % von insgesamt 90 Kindern, deren Daten vorhanden waren) von IUGR betroffen. Eine Studie von Spinillo, et al. beschreibt, dass bei von UCTD betroffenen Frauen ein vermehrtes Auftreten von SGA-Kindern im Vergleich zu Neugeborenen einer Kontrollgruppe ohne UCTD ersichtlich war (31). Da dafür im Rahmen unserer Studie die Vergleichsdaten einer Kontrollgruppe von Schwangeren ohne ANA fehlen, kann bzgl. einer eventuellen Assoziation von SGA mit ANA keine eindeutige Aussage getroffen werden. Im Rahmen unserer Datenauswertung war interessant zu beobachten, dass es innerhalb der Studiengruppe II dreimal so viele SGA-Kinder gab wie in der

Studiengruppe I, was auf eine eventuelle Assoziation von SGA mit höheren ANA-Titer-Werten hinweisen könnte.

#### **4.2. ... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Aborten/habituellen Aborten:**

Branch, et al. beschrieben, dass ca. 1 % aller Frauen mit Kinderwunsch von habituellen Aborten betroffen sind (18). Nachdem innerhalb unseres Patientinnenkollektivs insgesamt 22,4 % aus der Studiengruppe I und 18,4 % aus der Studiengruppe II von habituellen Aborten betroffen waren, und jeweils 21 Frauen (42,9 %) jeder Studiengruppe zumindest einen dokumentierten Abort hatten, kann eine eindeutige Assoziation vom Vorhandensein von ANA-Positivität bei schwangeren Frauen mit der gehäuften Entstehung von Aborten und habituellen Aborten beobachtet werden. Diese Annahme wird u. a. durch Studien von Mumusoglu S, et al. (35); Ticconi C, et al. (36); Ticconi C, et al. (37); Sakthiswary R, et al. (38); Zhu Q, et al. (39) und Borges Cavalcante M, et al. (40) bestätigt.

Mumusoglu, et al. untersuchten, ob die alleinige Präsenz von AAK inkl. ANA ohne präexistente Thrombophilie oder Autoimmunerkrankung einen Einfluss auf die Entwicklung von habituellen Aborten haben könnte und kamen zum Ergebnis, dass in der Studiengruppe mit Autoantikörpern eine signifikant höhere Rate an habituellen Aborten auftrat als in einer Kontrollgruppe ohne AAK (35).

Im Rahmen einer Studie von Ticconi, et al. aus dem Jahr 2016 kam man zum Ergebnis, dass ANA-Positivität mit der Entstehung von habituellen Aborten assoziiert sein könnte, und ein Verschwinden der ANA-Positivität in der Frühschwangerschaft die Prognose für eine fortlaufende komplikationslose Schwangerschaft begünstigen könnte (36).

In einer weiteren Studie von Ticconi, et al. aus dem Jahr 2010 wurden Frauen, die bereits von habituellen Aborten betroffen waren, mit nicht betroffenen Frauen, die die Kontrollgruppe bildeten, auf das Vorhandensein von erhöhten ANA-Titer-Werten getestet. Man kam zum Ergebnis, dass 50 % der Studiengruppe und nur 16 % der Kontrollgruppe erhöhte ANA-Titer-Werte hatten (37).

Auch Sakthiswary, et al. untersuchten eine Gruppe von Frauen, die bereits von habituellen Aborten betroffen waren und verglichen sie mit einer Gruppe von gesunden, nicht von Aborten betroffenen Frauen auf das Vorhandensein von ANA. Das Ergebnis war, dass die Inzidenz von ANA-Positivität in der Gruppe mit habituellen Aborten signifikant höher war als in der Kontrollgruppe (38).

Im Rahmen einer retrospektiven IVF-Studie von Zhu, et al. konnte beobachtet werden, dass ANA-positive Frauen eine signifikant geringere Rate an MII-Eizellen, an normaler Fertilisation, Schwangerschaft und Implantationsrate, sowie eine höhere Rate an Frühaborten im Vergleich zu ANA-negativen Frauen hatten (39).

Im Rahmen einer retrospektiven Studie von Borges Cavalcante, et al. wurden Frauen, die bereits von 2 oder mehreren Aborten betroffen waren, auf das Vorhandensein von AAK (u. a. ANA) gescreent und während der neuerlichen Schwangerschaft mit einer Lymphozyten-Immuntherapie behandelt. Es wurde beobachtet, dass ANA und Antithyroglobulin-AK in der Gruppe mit neuerlichen Aborten häufiger nachgewiesen werden konnten als in der Gruppe mit erfolgreichen Graviditäten (40).

Ergänzend sei noch erwähnt, dass eine Studie von Hefler-Frischmuth K, et al. keine Assoziation von ANA-Positivität mit einer gesteigerten Abortrate herstellen konnte (41).

Eine Assoziation der Höhe von ANA-Titern mit dem vermehrten Auftreten von Aborten und habituellen Aborten war aus unseren erhobenen Daten, im Gegensatz zum Studienergebnis von Sakthiswary, et al., wo ein signifikanter Einfluss beschrieben wurde, nicht ableitbar (38).

Weiters konnte, wie bereits in einer Studie von Ticconi, et al. beschrieben, auch im Rahmen unserer Studienergebnisse keine Assoziation einzelner ANA-Fluoreszenzmuster mit der Entstehung von Aborten abgeleitet werden (37). Es waren insgesamt Frauen mit 6 unterschiedlichen ANA-Fluoreszenzmustern (fein-granulär, homogen, grob-granulär, zentromer, nucleolär, RNA-Polymerase-III-AK) betroffen, wobei die am häufigsten vorkommenden Muster alle vertreten waren.

Interessant zu beobachten war, dass von den insgesamt 42 jemals von Aborten betroffenen Frauen nur insgesamt 14 Frauen in der letzten Schwangerschaft einen

dokumentierten Abort hatten. Die üblicherweise prophylaktisch eingeleitete medikamentöse Therapie status post Abortgeschehen, könnte dabei eine entscheidende Rolle spielen. Auch Shetty, et al. beschrieben in einem „Review“-Artikel die Behandlung von Schwangeren mit NMH und niedrig dosiertem Aspirin als die effektivste Methode gegen die Entstehung von habituellen Aborten (11). Auch der Umstand, dass im Rahmen unserer Studie nur 4 der insgesamt 14 auch in der letzten Schwangerschaft von Aborten betroffenen Frauen prophylaktisch medikamentös behandelt wurden, aber im Gegensatz dazu, von den in früheren Schwangerschaften betroffenen Frauen, deren letzte Schwangerschaft komplikationslos war, immerhin 19 Frauen prophylaktisch medikamentös behandelt wurden, unterstreicht diesen Zusammenhang.

#### **4.3. ... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Hashimoto-Thyreoiditis:**

Die Schilddrüsenfunktion ist während der Schwangerschaft von besonderer Bedeutung, vor allem während der Implantation und der frühen Entwicklung des Embryos. Über Schilddrüsenhormone wird direkt die Sekretion von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die wiederum zu Beginn der Schwangerschaft an der Trophoblastinvasion beteiligt sind, reguliert (42).

Autoimmune Schilddrüsenfunktionsstörungen sind häufig mit anderen organ- und nicht organspezifischen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. autoimmunen Bindegewebserkrankungen, assoziiert (43). Der Pathomechanismus für Polyautoimmunität ist noch nicht wirklich entschlüsselt, allerdings gehen Forscher davon aus, dass sowohl genetische Einflüsse als auch hormonelle und Umwelteinflüsse sowie immunologische Defekte eine Rolle spielen könnten (43).

Eine Studie von Beneventi, et al. aus dem Jahr 2016 untersuchte die Anzahl an Koexistenzen von Bindegewebserkrankungen und autoimmunen Schilddrüsen-erkrankungen. Eine Studiengruppe mit AAK-positiven Frauen (u. a. ANA) wurde mit einer Kontrollgruppe mit AAK-negativen Frauen auf das Vorhandensein von zusätzlichen TPO-AAK oder TG-AAK gescreent. Man beobachtete, dass 60,7 %

der Frauen mit einer rheumatischen Haupterkrankung und 62,3 % der von UCTD betroffenen Frauen zusätzlich TPO-AAK oder TG-AAK hatten, während in der Kontrollgruppe lediglich 8 % der Frauen betroffen waren (43).

Eine weitere Studie von Beneventi, et al. aus 2015 kam zum Schluss, dass sowohl das Vorhandensein von Antinukleären Antikörpern als auch eine autoimmune Dysfunktion der Schilddrüse unabhängig voneinander die Rate an Schwangerschaftskomplikationen erhöht (42).

Im Rahmen unserer Studie wurden nicht alle Frauen auf die Prävalenz von TPO-AAK oder TG-AAK getestet, sondern lediglich darauf geachtet, bei welchen Frauen bereits eine Hashimoto-Thyreoiditis-Erkrankung diagnostiziert wurde. Vom Gesamtkollektiv unserer ANA-positiven Frauen wurde bei insgesamt 4 Frauen (4,1 %) eine Hashimoto-Thyreoiditis-Erkrankung dokumentiert.

Im Vergleich beider Studiengruppen zueinander stellte sich heraus, dass in der Studiengruppe I keine Frau und in der Studiengruppe II 4 Frauen (8,2 %) eine diagnostizierte Hashimoto-Thyreoiditis-Erkrankung aufwiesen, und dass daraus eine signifikante Assoziation von Hashimoto-Thyreoiditis mit höheren ANA-Titer-Werten ( $\geq 1:160$ ) aufgrund des errechneten p-Wertes ( $p = 0,043$ ) ableitbar ist. Von den insgesamt 4 betroffenen Frauen hatte eine Frau einen ANA-Titer-Wert von 1:320, während die anderen 3 Frauen sehr hohe ANA-Titer-Werte von 1:1280, 1:2560 und 1:5120 aufwiesen.

Als zusätzliche präexistente Erkrankung hatten 2 Frauen eine Thrombophilie und eine dieser Frauen zusätzlich eine chronische Hypertonie. Eine Frau hatte bereits habituelle Aborte, eine weitere Frau 2 Aborte. Bei den beiden Frauen, die keine dokumentierten Aborte hatten, entwickelte sich während der Schwangerschaft eine Präeklampsie. Was den Rückschluss nahelegt, dass die Koexistenz von ANA mit einer Hashimoto-Thyreoiditis-Erkrankung mit einer zusätzlich erhöhten Schwangerschafts-Komplikationsrate assoziiert sein könnte.

Um noch nähere Aufschlüsse über weitere Koexistenzen von TPO-AAK oder TG-AAK mit ANA innerhalb unserer beiden Studiengruppen zu erhalten, könnte man

eine Untersuchung aller Frauen auf das Vorhandensein dieser AAK in Erwägung ziehen.

#### **4.4. ... zu erhöhten ANA-Titer-Werten und Thrombophilie:**

Es wird in der Literatur beschrieben, dass Frauen mit Thrombophilie in der Schwangerschaft neben dem erhöhten Risiko eine Thrombose zu erleiden, auch öfter andere vaskuläre Komplikationen, wie z. B. ein erhöhtes Abortrisiko und ein erhöhtes Risiko an PE zu erkranken, aufweisen (44). Anhand der Studiendaten wollten wir analysieren, ob es Anhaltspunkte gibt, dass sich bei Frauen mit erhöhten ANA-Titer-Werten das Schwangerschafts-Outcome durch den Umstand, dass eine präexistente Thrombophilieerkrankung besteht, noch zusätzlich verschlechtern könnte.

Im Rahmen unserer Studienergebnisse war Thrombophilie die am häufigsten vorkommende präexistente Erkrankung. Von den insgesamt 25 betroffenen Frauen hatten 10 Frauen (40 %) bereits einmal eine PE-Erkrankung, 11 Frauen (44 %) waren zumindest einmal bereits von einem Abort betroffen und 4 Frauen (16 %) von habituellen Aborten. Außerdem war das Kind einer Frau (4 %) ein SGA-Kind. Nach Vergleich dieser Daten mit den Daten des Gesamtpatientinnenkollektivs konnte eine zusätzlich, möglicherweise durch die Thrombophilie begünstigte, erhöhte Rate an schweren Schwangerschaftskomplikationen nicht abgeleitet werden. (PE: 40 % versus 41,8 %; habituelle Aborte: 16 % versus 20,4 %).

Weiters konnte aus den ermittelten Daten keine Assoziation von ANA-positiven Frauen mit präexistenter Thrombophilie und der Höhe der ANA-Titer abgeleitet werden.

#### 4.5. Zusammenfassung der wichtigsten Studienergebnisse:

- Aufgrund der erhobenen Daten war eine eindeutige Assoziation von ANA-Positivität bei schwangeren Frauen mit dem vermehrten Auftreten sowohl von Präeklampsie/HELLP-Syndrom als auch von Aborten und habituellen Aborten innerhalb der beiden Studiengruppen erkennbar.
- Eine Assoziation der Höhe der ANA-Titer mit der Häufigkeit des Auftretens von Präeklampsie sowie Aborten und habituelle Aborten war aufgrund der Studienergebnisse nicht ersichtlich.
- Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens einzelner Fluoreszenzmuster der ANA war eine Assoziation der Studiengruppe I mit fein-granulären Fluoreszenzmustern und der Studiengruppe II mit homogenen Mustern erkennbar. Jedoch war keine Assoziation einzelner untersuchter schwerer Schwangerschaftskomplikationen mit einzelnen Fluoreszenzmustern ersichtlich.
- Als präexistente Erkrankung war Thrombophilie mit insgesamt 25 betroffenen Frauen die am häufigsten dokumentierte Begleiterkrankung. Eine Assoziation von ANA-positiven Frauen mit präexistenter Thrombophilieerkrankung, in Bezug auf vermehrte Fallzahlen von schweren Schwangerschaftskomplikationen, war im Vergleich zum Outcome des Gesamtpatientinnenkollektivs aus der Datenanalyse nicht ableitbar.
- Alle von Hashimoto-Thyreoiditis betroffenen ANA-positiven Frauen, waren Frauen aus der Studiengruppe II, was auf eine signifikante Assoziation von Hashimoto-Thyreoiditis mit höheren ANA-Titer-Werten ( $\geq 1:160$ ) rückschließen lässt (p-Wert: 0.043).
- Aufgrund der erhobenen Daten war in Bezug auf IUGR keine Assoziation mit dem Vorhandensein von antinukleären Antikörpern ableitbar. Interessant zu beobachten war allerdings, dass die Zahl an SGA-Neugeborenen in der Studiengruppe II dreimal so hoch wie in der Studiengruppe I war, was ein

Hinweis auf eine Assoziation von SGA mit höheren ANA-Titer-Werten ( $\geq 1:160$ ) sein könnte.

- Durch die prophylaktisch medikamentöse Therapie mit NMH und/oder Thrombo-ASS konnte sich das Schwangerschafts-Outcome sowohl in Bezug auf Präeklampsieerkrankungen als auch in Bezug auf die Entstehung von Aborten und habituellen Aborten eindeutig verbessern.

#### **4.6. Rückschlüsse aus den Studienergebnissen:**

Autoimmunologische Faktoren, insbesondere das Vorhandensein von Antinukleären Antikörpern, scheinen eine sehr wichtige Rolle in der Entstehung von maternalen und fetalen Schwangerschaftskomplikationen zu spielen. Ein Problem ist, dass bei vielen schwangeren Frauen das Vorhandensein von Autoantikörpern vorerst oft nicht bekannt ist. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, können Frauen über Jahre diese Autoantikörper in sich tragen, ohne irgendeine klinische Auffälligkeit zu zeigen (UCTD).

Die Studienergebnisse zeigen, dass eine Schwangerschaft mit all ihren immunmodulierenden Prozessen, die damit einhergehen, ein möglicher Trigger für eine Erstmanifestation einer klinischen Symptomatik und die Entstehung von schweren Schwangerschaftskomplikationen sein könnte. Nach dem erstmaligen Auftreten einer solchen Komplikation (z. B. Präeklampsie, Abort, IUGR) ist es daher dringend anzuraten, betroffene Frauen an der Klinik für Rheumatologie und/oder Hepatologie vorzustellen, um sie auf das Vorhandensein einer immunologischen oder rheumatischen Erkrankung zu untersuchen. Ein ANA-Screening und ein Screening auf das Vorhandensein eventueller anderer AAK ist spätestens zu diesem Zeitpunkt dringend zu empfehlen, damit betroffene Frauen frühzeitig die entsprechend notwendige Behandlung erhalten. Weiters sollte diesen Frauen, bei neuerlichem Kinderwunsch, eine prophylaktisch medikamentöse Therapie mit NMH und Thrombo-ASS bereits ab der Frühschwangerschaft empfohlen werden, um die Chancen für eine komplikationslose Folgeschwangerschaft zu erhöhen.

Im Rahmen des gewählten Studiendesigns dieser Studie konnte aufgrund der Tatsache, dass wir nur Schwangerschaften von ANA-positiven Frauen analysiert haben, kein statistischer Vergleich mit einer Kontrollgruppe mit ANA-negativen Frauen hergestellt werden. Das könnte auch der Grund sein, warum letztendlich, trotz der eindeutig ersichtlichen Assoziation von ANA-Positivität mit der Entstehung von Präeklampsie, Aborten und habituellen Aborten, keine Signifikanz ablesbar war. Um eine mögliche Signifikanz diesbezüglich zu überprüfen, wäre eine weitere Studie, die unser bisheriges Patientinnenkollektiv mit einer Kontrollgruppe mit Schwangerschaften von ANA-negativen Frauen vergleicht, sinnvoll.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Thomas L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage, Band 2. Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft, 2012: 1444.
2. IMD Labor Berlin. ANA-Screening bei Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung. Diagnostikinformatio Nr. 217 (Internet). (zitiert am 01.03.2018). URL: [http://www.imd-berlin.de/fileadmin/user\\_upload/Diag\\_Info/217 ANA an tinukleare Antikoerper.pdf](http://www.imd-berlin.de/fileadmin/user_upload/Diag_Info/217_ANA_antinukleare_Antikoerper.pdf)
3. Spinillo A, Beneventi F, Caporali R, Ramoni V, Montecucco C. Undifferentiated connective tissue diseases and adverse pregnancy outcomes. An undervalued association?. Am J Reprod Immunol. 2017 Dec;78(6). doi: [10.1111/aji.12762](https://doi.org/10.1111/aji.12762).
4. Panush RS, Kramer N, Rosenstein ED. Undifferentiated systemic rheumatic (connective tissue) diseases and overlap syndromes. UpToDate (Internet). Letztes Update: 05. Okt. 2017. (zitiert am 02.02.2018). URL: [https://www.uptodate.com/contents/undifferentiated-systemic-rheumatic-connective-tissue-diseases-and-overlap-syndromes?search=undifferentiated%20systemic%20rheumatic%20connective%20tissue%20diseases%20ANA&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/undifferentiated-systemic-rheumatic-connective-tissue-diseases-and-overlap-syndromes?search=undifferentiated%20systemic%20rheumatic%20connective%20tissue%20diseases%20ANA&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
5. Antwerpes F, Kropf E, Höring S. DocCheck Flexicon. Antinukleäre Antikörper (Internet). Version: 25.06.2017 (zitiert am 07.01.2018). URL: [http://flexikon.doccheck.com/de/Antinukleäre Antikörper](http://flexikon.doccheck.com/de/Antinukleäre_Antikörper)
6. Herold M, Klotz W, Demel U, Endler G, Forster E, Griesmacher A, Hofmann J, Hübner C, Steiner G, Wagner S, Sack U, Conrad K. Internationaler Konsens zur ANA-Bestimmung – was ändert sich im deutschen Sprachraum? J Lab Med 2015;39(3):145–152. DOI [10.1515/labmed-2015-0025](https://doi.org/10.1515/labmed-2015-0025).
7. Gressner AM, Arndt T. Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin Heidelberg: Springer, 2013: 217-221. DOI [10.1007/978-3-642-12921-6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12921-6).
8. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs. Antinukleäre Antikörper (Internet). Letzte Aktualisierung: 23.05.2016. (zitiert am 20.08.2017). URL: <https://www.gesundheit.gv.at/labor/laborwerte/autoimmun/antinukleare-antikoerper>
9. Enders G. und Kollegen. ANA-Stufendiagnostik (Internet). Letzte Aktualisierung: 24.06.2013. (zitiert am 20.08.2017). URL: <http://www.labor-enders.de/165.html>

10. Bonney EA. Immune regulation in pregnancy: a matter of perspective? *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2016;43(4):679-698. [doi:10.1016/j.ogc.2016.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ogc.2016.07.004).
11. Shetty S and Ghosh K. REVIEW ARTICLE: Anti-phospholipid Antibodies and Other Immunological Causes of Recurrent Foetal Loss – A Review of Literature of Various Therapeutic Protocols. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2009;62:9–24. [doi:10.1111/j.1600-0897.2009.00714.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2009.00714.x).
12. Chan TM, Yu PM, Tsang KL, Cheng IK. Endothelial cell binding by human polyclonal anti-DNA antibodies: relationship to disease activity and endothelial functional alterations. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995;100(3):506-513.
13. Tanquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014;4:97-104. [doi:10.1016/j.preghy.2014.02.001](https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.02.001).
14. Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, Rath W, Schauf B, Schlembach D, Stepan H, Walther T. 015/018 – S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. AWMF-Online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin; Register Nr. 015/018 Klasse: S1 (Internet). aktueller Stand: 12/2013. (zitiert am 27. 08. 2017). URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S1\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2014-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-verlaengert.pdf)
15. Dudenhausen J-W, Obladen M, Grab D. *Praktische Geburtshilfe*. 21. erweiterte Auflage mit geburtshilflichen Operationen mit Geburtsanimationen online (E-Book). Berlin: DE GRUYTER; 2011: 70-71. <https://doi.org/10.1515/9783110228694>.
16. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*. 4. Auflage. Kartonierte Sonderausgabe 2014. Berlin/Heidelberg: Springer; 2011: 313-315. [DOI 10.1007/978-3-642-12974-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12974-2).
17. Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2013: 466-471. [DOI: 10.1055/b-002-94109](https://doi.org/10.1055/b-002-94109).
18. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent Miscarriage. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(18):1740-7. [doi: 10.1056/NEJMc1005330](https://doi.org/10.1056/NEJMc1005330).
19. Lee GS, Park JC, Rhee JH, Kim JI. Etiologic characteristics and index pregnancy outcomes of recurrent pregnancy losses in Korean women. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2016;59(5):379-387. [doi:10.5468/ogs.2016.59.5.379](https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.5.379).

20. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080 (Internet). Version: October 2016. (zitiert am 06.03.2018). 26-29. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-080I\\_S2k\\_Intrauterine\\_Wachstumsrestriktion\\_2017\\_06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-080I_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06.pdf)
21. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF-Registry-No.: 015/080 (Internet). Version: October 2016. (zitiert am 06.03.2018). 63-65. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-080I\\_S2k\\_Intrauterine\\_Wachstumsrestriktion\\_2017\\_06.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-080I_S2k_Intrauterine_Wachstumsrestriktion_2017_06.pdf)
22. Akolekar R<sup>1</sup>, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaidis KH. Competing risks model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15. doi: [10.1159/000341264](https://doi.org/10.1159/000341264).
23. Weyerstahl T, Stauber M. *Duale Reihe Gynäkologie und Geburtshilfe.* 4. Auflage. Stuttgart: Thieme-Verlag; 2013: 502-503. DOI: [10.1055/b-002-94109](https://doi.org/10.1055/b-002-94109).
24. Kuse M, Sandner F. *BASICS Allgemeine Pharmakologie.* München: Urban & Fischer; 2009: 59-61.
25. Beubler E. *Kompodium der Pharmakologie. Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis.* 3. Auflage. Wien: Springer; 2011: 59.
26. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;2. Art.No.: CD004659. DOI: [10.1002/14651858.CD004659.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub2).
27. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, LavennePardonge E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis* 1999 May;81(5):668-72.
28. Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM. *Gynäkologie & Geburtshilfe.* 2. Auflage. Heidelberg: Springer; 2007: 569.
29. Schneider H, Husslein PW, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe.* 4. Auflage. Kartonierte Sonderausgabe 2014. Berlin/Heidelberg: Springer; 2011: 1068. DOI [10.1007/978-3-642-12974-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-12974-2).
30. Costantine MM, Annath C. The early developments of preeclampsia drugs. Expert opinion on investigational drugs. 2016;25(8):867-870. doi:[10.1080/13543784.2016.1196185](https://doi.org/10.1080/13543784.2016.1196185).
31. Spinillo A, Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, Caporali R, Alpini C, Albonico G, Cavagnoli C, Montecucco C. The impact of unrecognized autoimmune rheumatic diseases on the incidence of preeclampsia and fetal growth

- restriction: a longitudinal cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2016;16:313. doi:10.1186/s12884-016-1076-8.
32. Nakatsuka M, Yoshida N, Hasegawa A, Nishikori K, Hirano Y, Katayama T, Shintani K, Noma J, Shimizu K, Kudo T, et al. [Antinuclear antibody measurement as a screening test for sterile and infertile women with immunological abnormality]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1993 May;45(5):431-6. URL: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-1pubmed.han.medunigraz.at/pubmed/?term=antinuclear+antibody+measurement+as+a+screening+test+for+sterile+and+infertile>
  33. Matthiesen LS, Berg G, Ernerudh J, Skogh T. A prospective study on the occurrence of autoantibodies in low-risk pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1999;83(1):121-26. doi: [10.1016/S0301-2115\(98\)00233-4](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(98)00233-4).
  34. Weitgasser R, Spitzer D, Kartnig I, Zajc M, Staudach A, Sandhofer F. Association of HELLP syndrome with autoimmune antibodies and glucose intolerance. *Diabetes Care*. 2000 Jun;23(6):786-790. doi: [10.2337/diacare.23.6.786](https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.786).
  35. Mumusoglu S, Beksac MS, Ekiz A, Ozdemir P, Hascelik G. Does the presence of autoantibodies without autoimmune diseases and hereditary thrombophilia have an effect on recurrent pregnancy loss? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(14):2352-7. doi: [10.3109/14767058.2015.1085964](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1085964).
  36. Ticconi C, Pietropolli A, Borelli B, Bruno V, Piccione E, Bernardini S, Di Simone N. Antinuclear autoantibodies and pregnancy outcome in women with unexplained recurrent miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2016;76:396–399. doi: [10.1111/aji.12560](https://doi.org/10.1111/aji.12560).
  37. Ticconi C, Rotondi F, Veglia M, Pietropolli A, Bernardini S, Ria F, Caruso A, Di Simone N. Antinuclear Autoantibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;64:384–392. doi: [10.1111/j.1600-0897.2010.00863.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00863.x).
  38. Sakthiswary R, Rajalingam S, Norazman MR, Hussein H. Antinuclear Antibodies predict a higher number of Pregnancy Loss in Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *La Clinica Terapeutica*. 2015;166(2):e98-101. doi: [10.7417/T.2015.1827](https://doi.org/10.7417/T.2015.1827).
  39. Zhu Q, Wu L, Xu B, Hu MH, Tong XH, Ji JJ, Liu YS. A retrospective study on IVF/ICSI outcome in patients with anti-nuclear antibodies: the effects of prednisone plus low-dose aspirin adjuvant treatment. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*. 2013;11:98. doi: [10.1186/1477-7827-11-98](https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-98).
  40. Borges Cavalcante M, Da Silva Costa F, Araujo Junior E, Barini R. Risk factors associated with a new pregnancy loss and perinatal outcomes in cases of recurrent miscarriage treated with lymphocyte immunotherapy. *The*

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015;28(9):1082–1086.  
<https://doi.org/10.3109/14767058.2014.943175>.

41. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Hefler L, Tempfer C, Grimm C. Serologic markers of autoimmunity in woman with recurrent pregnancy loss. American Journal of Reproductive Immunology. 2017;77:e12635. doi: [10.1111/aji.12635](https://doi.org/10.1111/aji.12635).
42. Beneventi F, Locatelli E, Alpini C, Lovati E, Ramoni V, Simonetta M, Cavagnoli C, Spinillo A. Association between previously unknown connective tissue disease and subclinical hypothyroidism diagnosed during first trimester of pregnancy. Fertility and Sterility. 2015 Nov;104(5):1195-201. doi: [10.1016/j.fertnstert.2015.07.1158](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.1158).
43. Beneventi F, Locatelli E, Caporali R, Alpini C, Lovati E, Ramoni V, Simonetta M, Cavagnoli C, Montecucco C, Spinillo A. Connective tissue diseases and autoimmune thyroid disorders in the first trimester of pregnancy. Journal of Reproductive Immunology. 2016 Apr;114:32-7. doi: [10.1016/j.jri.2016.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.02.004).
44. Kaufmann M, Costa SD, Scharl A. Die Gynäkologie. Berlin Heidelberg: Springer; 2003: 279. DOI [10.1007/978-3-662-11496-4](https://doi.org/10.1007/978-3-662-11496-4).